NICOLAE DOJANĂ

TRATAT
DE
FIZIOLOGIA ANIMALELOR DE FERMĂ

EDITURA ACADEMIEI ROMÂNE

Scanned with OKEN Scanner

NICOLAE DOJANĂ

TRATAT DE FIZIOLOGIA ANIMALELOR DE FERMĂ

Scanned with OKEN Scanner

Copyright © Editura Academiei Române, 2009
Toate drepturile asupra acestei ediţii sunt rezervate editurii.

EDITURA ACADEMIEI ROMÂNE
Calea 13 Septembrie, nr. 13, Sector 5
050711, Bucureşti, România,
Tel: 4021-318 81 46, 4021-318 81 06
Fax: 4021-318 24 44
E-mail: edacad@ear.ro
Adresa web: www. ear.ro

Referenţi ştiinţifici: Prof. Dr. Alexandru BOGDAN, membru corespondent al Academiei Române
Prof. Dr. Nicolae MANOLESCU, membru corespondent al Academiei Române
Prof. Dr. Mihai DUMITRU, membru onorific al Academiei de Ştiinţe Agricole şi Silvice
Prof. Dr. Florian SEICIU, membru onorific al Academiei de Ştiinţe Agricole şi Silvice
Prof. Dr. Victor CRIVINEANU
Prof. Dr. Nicolae CORNILĂ

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
DOJANĂ, NICOLAE
Tratat de fiziologia animalelor de fermă / Nicolae Dojană. - Bucureşti: Editura Academiei Române, 2009
ISBN 978-973-27-1868-1

619::612

Redactor: Doina ARGEŞANU
Tehnoredactor: Luiza DOBRIN,
Coperta: Mariana ŞERBĂNESCU

Bun de tipar: 03.XII.2009. Format: 8/61 × 86
Coli de tipar: 83,25
C.Z. pentru biblioteci mari: 636.08:612
C.Z. pentru biblioteci mici: 636

Scanned with OKEN Scanner

Soției mele Nina, fără de care multe lucruri bune nu ar fi fost.

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

CONTENTS XXIII
SOMMAIRE XXXIX
PREFAȚĂ LV
PREFACE LVII
INTRODUCERE sau despre Evoluția pre- și postdecembristă a Fiziologiei în cadrul Facultății de Medicină Veterinară din București LIX

Capitolul 1
SÂNGELE 1

PROPRIETĂȚILE FIZICO-CHIMICE ALE SÂNGELUI 1
pH-ul sângelui 4
Variații fiziologice ale pH-lui sângelui 4
Reglarea pH-ului sanguin 4
Rezerva alcalină a sângelui 4

FUNCȚIILE SÂNGELUI 5

ELEMENTELE FIGURATE ALE SÂNGELUI 6

Hematiile 6
Forma hematiilor 6
Dimensiunile hematiilor 6
Culoarea hematiilor 7
Numărul de hematii 7
Sedimentarea hematiilor 8
Rezistența osmotică a hematiilor 8
Longevitatea hematiilor 9
Hemoglobina 9
Utilizarea fierului în sinteza hemoglobinei 10
Eritropoieza 11
Eritroliza 13
Anemia 13
Grupele sanguine la om 14
Factorul Rh 14
Grupele sanguine la animale 15
Plachetele sanguine 17

HEMOSTAZA FIZIOLOGICĂ 17

Vasoconstricția 18
Formarea trombului (cheagului) plachetar 18
Coagularea sângelui 18
Liza cheagurilor de sânge – rolul plasminei 21
Particularități de specie privind coagularea sângelui 21
Prevenirea coagulării sângelui în sistemul vascular 22
PLASMA SANGUINĂ 22

Capitolul 2
BAZELE FIZIOLOGICE ALE SISTEMULUI IMUNITAR (*Nicolae Dojană, Gabriel Gâjâilă*) 27

ORGANIZAREA FUNCȚIONALĂ A SISTEMULUI IMUNITAR 27

PROPRIETĂȚILE FUNCȚIONALE ALE SISTEMULUI IMUNITAR 30

CELULELE SISTEMULUI IMUNITAR: LEUCOCITELE 30

Clasificarea leucocitelor 30
Durata de viață și numărul leucocitelor 31

Scanned with OKEN Scanner

Leucopoieza 32
Funcţiile granulocitelor neutrofile 32
Fagocitoza 33
Funcţiile granulocitelor eozinofile 34
Funcţiile granulocitelor bazofile 34
Funcţiile celulor prezentatoare de antigen 35
Funcţiile limfocitelor 36
Locul limfocitelor în sistemul de apărare imunitară 36
Originea, proliferarea şi maturarea limfocitelor în organism 36
Proprietăţile morfofuncţionale ale limfocitelor B 36
Proprietăţile morfofuncţionale ale limfocitelor T 37
Mecanismul de acţiune al limfocifelor B 38
Mecanismul de acţiune al limfocitelor T 38
Celulele NK 40

Capitolul 3
SISTEMUL NERVOS 41

ORGANIZAREA GENERALĂ A SISTEMULUI NERVOS 41
Sistemul nervos ca un computer 41

NEUROGLIA 42

NEURONUL 43

Organizarea funcţională a neuronului 43
Teaca de mielină 45
Clasificarea neuronilor 46
Numărul neuronilor 47
Proprietăţile funcţionale ale neuronilor 47
Potenţialul membranar de repaus al neuronului 47
Structurile de legătură interneuronale: sinapsele 48
Sinapsele electrice 48
Morfologia sinapselor chimice 49
Mecanismele mediaţiei chimice în sistemul nervos 49
Mediaţia colinergică 50
Mediaţia adrenergică 50
Potenţiale locale neuronale 51
Mecanismul formării potenţialelor locale 51
Proprietăţile potenţialelor locale 51
Semnul şi amplitudinea modificării de potenţial 52
Potenţialul de acţiune neuronal 52
Geneza potenţialului de acţiune în zona trigger neuronală 52
Perioadele potenţialului de acţiune 52
Proprietăţile potenţialului de acţiune 53
Postpotenţialele hiperpolarizatoare 53
Mecanismele de propagare a potenţialului de acţiune în fibra nervoasă 53
Viteza de propagare a potenţialului de acţiune (a influxului nervos) 54
Legile conducerii influxului nervos 55
Proprietăţile funcţionale ale sinapselor 55
Inhibiţia sinaptică 56
Tipuri de inhibiţie sinaptică 56

TRANSMITEREA ŞI PROCESAREA IMPULSURILOR ÎN POPULAŢIILE NEURONALE 57

Transmiterea intensităţii stimulilor în tracturile nervoase – sumaţia temporală şi sumaţia spaţială 57
Divergenţa şi convergenţa semnalelor în centrii nervoşi 57
Fenomene de facilitare şi ocluzie desfăşurate în zonele de convergenţă 58
Postdescărcarea 58
Inhibiţia reciprocă 59
Mecanismele de modificare a frecvenţei descărcărilor neuronale 59

REFLEXELE 59

Organizarea anatomică a arcului reflex 60
Clasificarea reflexelor 60
Reflexul de extensie 61
Reflexul de briceag 61
Reflexul de flexie 62

Scanned with OKEN Scanner

SISTEME SENZITIVO-SENZORIALE 62

Sensibilitatea somatică 62
Receptorii sensibilității somatice 63
Transducția senzorială 64
Calea de conducere a sensibilității somatice: sistemul lemniscal medial – columnar dorsal și analogul său trigeminal 64
Calea de conducere a sensibilității somatice: sistemul spinotalamic (antero-lateral) și analogul său trigeminal 67
Sistemul vestibular (kinestezic) 69
Organizarea funcțională a receptorului vestibular 69
Mecanismul de stimulare a celulelor receptoare vestibulare 71
Rolul canalelor semicirculare în detectarea accelerației unghiulare 71
Rolul utriculei și al saculei în menținerea echilibrului static și detectarea accelerației liniare 72
Calea de conducere a sensibilității vestibulare 72
Rolul reflexelor vestibulare în coordonarea mișcărilor capului și ale ochilor 72
Sistemul vizual 73
Stimulul adecvat al receptorului vizual 73
Organizarea anatomo-funcțională a globului ocular 74
Formarea, circulația intraoculară și drenarea umorii apoase 75
Acomodarea vizuală 76
Acomodarea luminoasă (reflexele pupilare) 77
Retina: anatomia și fiziologia elementelor structurale 77
Fotochimia vederii 79
Vederea fotoptică 80
Adaptarea la întuneric și lumină 80
Funcția nervoasă a retinei 80
Căile optice 82
Câmpul vizual 83
Cortexul vizual 83
Sistemul auditiv 84
Stimulul adecvat al receptorului auditiv 84
Organizarea funcțională a sistemului auditiv 84
Sistemul de captare și transmisie a undelor sonore în urechea externă și urechea medie 84
Anatomia funcțională a urechii interne 86
Codificarea tonalității undelor sonore 87
Vibrația membranei bazilare în funcție de frecvența undelor sonore 87
Funcționarea organului lui Corti 88
Codificarea intensității sunetelor 88
Exprimarea intensității sunetelor 88
Calea de conducere și componentele centrale ale sistemului auditiv 89
Percepția frecvenței sunetelor și discriminarea tipurilor de sunete 90
Localizarea sunetelor 90
Sistemul olfactiv 90
Mucoasa olfactivă 90
Receptorii olfactivi 91
Transducția semnalelor în celulele olfactive 91
Calea de conducere a sensibilității olfactive 91
Discriminarea mirosurilor 92
Sistemul gustativ 93
Receptorii gustativi 93
Specificitatea mugurilor gustativi. Gusturile de bază 93
Formarea potențialului de receptor în celulele gustative 94
Pragul pentru gust 94
Calea de conducere a excitațiilor gustative 95

TRUNCHIUL CEREBRAL 95

Funcțiile bulbului rahidian 95
Funcțiile punții lui Varolio 96
Funcțiile diencefalului 97
Funcțiile talamusului 97
Funcțiile hipotalamusului 97
Funcțiile hipofizei 98
Funcțiile metatalamusului 98
Funcțiile epitalamusului 98

SISTEMUL NERVOS VEGETATIV 98

Organizarea generală a sistemului nervos vegetativ .....

Scanned with OKEN Scanner

Subdiviziunile sistemului nervos vegetativ 99
Sistemul nervos simpatic 99
Sistemul nervos parasimpatic 100
Rolul sistemului nervos vegetativ central în homeostazie 101
Rolul sistemului nervos vegetativ periferic în homeostazie 102
Dualitatea inervației vegetative eferente 102
Mediatori chimici și receptori ai sistemului nervos vegetativ 102
Mediatori chimici ai sistemului nervos vegetativ 102
Localizarea și funcțiile receptorilor pentru acetilcolină 103
Localizarea și funcțiile receptorilor pentru catecolamine 105
Neuropeptide (neuromodulatori) în sistemul nervos vegetativ 105
Funcțiile sistemului nervos vegetativ 106
Acțiunea reglatoare a ortosimpaticului și a parasimpaticului 106
Reflexe vegetative 106

CONTROLUL CERVICAL AL POSTURII ȘI LOCOMOȚIEI 107

Sistemul piramidal 107
Repartizarea corticală a celulelor de origine ale tracturilor sistemului piramidal 108
Controlul piramidal al neuronilor motori inferiori 109
Coactivarea neuronilor motori α și β 109
Sistemul extrapiramidal 109
Rolul sistemului extrapiramidal 109
Rigiditatea de decerebrare 110

CEREBELUL 112

Organizarea histologică a cerebelului 112
Particularitățile morfofuncționale ale cerebelului 112
Conexiunile neuronale intracereberale 112
Organizarea filogenetică, extra-conexiunile și funcțiile cerebelului 114

CORTEXUL CEREBRAL 115

Organizarea morfo-funcțională a cortexului cerebral 115
Electroencefalograma și potențialele senzoriale evocate 115
Electroencefalograma 115
Cauzele și originea schimbărilor de voltaj înregistrate pe EEG 116
EEG sincronizată și EEG desincronizată 117
Potențiale senzoriale evocate 118
Ariile de asociație 119
Funcțiile scoarței cerebrale 119
Elaborarea senzațiilor 119
Elaborarea comenzilor motorii 119
Memoria 119
Învățarea 121
Funcția de analiză și sinteză 128
Somnul, funcție a cortexului cerebral 128
Tipuri de activitate nervoasă superioară 129

Capitolul 4
SISTEMUL CARDIOVASCULAR 131

GENERALITĂȚI PRIVIND SISTEMUL CARDIOVASCULAR 131

Funcția sistemului cardiovascular 131
Circulația pulmonară și circulația sistemică 132
Sistemele vasculare porte 133
Repartizarea masei sanguine în sistemul circulator 133
Relația dintre diametrul vascular total și viteza de circulație a sângelui în sistemul circulator 133

FIZIOLOGIA CORDULUI 134

Generalități 134
Organizarea funcțională a miocardului 135
Batmotropismul miocardului: proprietățile potențialului de acțiune al fibrei musculare cardiace 136
Batmotropismul miocardului: rolul pompelor de sodiu, potasiu și calciu în prelungirea potențialului de acțiune 137
Perioadele refractară absolută și refractară relativă ale miocardului 138
Batmotropismul miocardului: rolul potențialului de acțiune prelungit 139

Scanned with OKEN Scanner

Batmotropismul miocardului: extrasistola şi repausul prelungit 139
Automatismul cardiac: sistemul excitoconducător al cordului 139
Automatismul cardiac: mecanismul depolarizării spontane a celulelor sistemului excitoconducător 140
Ritmicitatea – funcţia cronotropă a cordului 141
Dromotropismul cardiac: viteza de conducere a potenţialului de acţiune în sistemul excitoconducător al cordului 141
Dromotropismul cardiac – rolul în organizarea cronologică a contracţiilor cardiace 142
Nodulul atrio-ventricular: particularităţi funcţionale şi funcţii 143
Tonusul cardiac 143
Electrocardiograma 144
Undele şi segmentele ECG 146
Importanţa direcţiei de propagare a depolarizării şi repolarizării ventriculare 148
Derivaţiile bipolare standard, derivaţiile augumentate şi derivaţiile precordiale. Triunghiul lui Einthoven 148
Ciclul cardiac 148
Fazele ciclului cardiac 149
Geometria contracţiei ventriculare în ciclul cardiac 151
Schimbările presionale ale cordului drept în timpul ciclului cardiac 151
Funcţiile atriilor 152
Fracţia ejectată 152
Frecvenţa cardiacă la diferite specii de animale 152
Zgomotele cardiace 153
Debitul cardiac 154
Controlul activităţii cordului 154
Factorii determinanţi ai debitului cardiac 154
Controlul volumului bătaie: legea Frank-Starling 154
Controlul volumului bătaie: efectul complianţei peretelui ventricular asupra volumului telediastolic 156
Controlul volumului bătaie: efectul postsarcinei (*afterload*) 156
Controlul volumului bătaie: efectul contractilităţii ventriculare 157
Controlul volumului bătaie: efectul frecvenţei cardiace 157
Controlul frecvenţei cardiace: efectele simpaticului şi ale parasimpaticului 157
Controlul frecvenţei cardiace: efectele integrate ale sistemului nervos vegetativ 158
Relaţia frecvenţă cardiacă – debit cardiac 159
Efectul sistemului nervos vegetativ asupra dromotropismului cardiac 159
Efectul sistemului nervos vegetativ asupra inotropismului cardiac 159
Alţi factori care influenţează activitatea cardiacă 160
Reflexe cardiace 161
Activitatea cordului în condiţii de efort fizic 161

FIZIOLOGIA VASELOR SANGUINE 162

Hemodinamica vasculară 162
Factori care determină curgerea sângelui: presiunea de perfuzie 163
Presiunea transmurală în sistemul circulator 163
Presiunea de umplere în sistemul circulator 163
Interconversia presiunii în sistemul circulator 163
Relaţia debit sanguin – suprafaţă de secţiune – viteză de curgere 164
Factori care influenţează curgerea sângelui în sistemul vascular: geometria vaselor sanguine 164
Factori care se opun curgerii sângelui în sistemul circulator: rezistenţa vasculară 164
Relaţia rezistenţă – debit sanguin 165
Rezistenţa vaselor capilare 165
Rezistenţa în serie şi rezistenţa în paralel 166
Relaţia rezistenţă – curgere laminară/turbulentă 166
Efectul hematocritului asupra rezistenţei vasculare 167
Rezistenţa periferică totală 167
Rezistenţa vasculară pulmonară 168
Valorile rezistenţei periferice totale în circulaţia sistemică şi în circulaţia pulmonară 168
Repartizarea presiunii sanguine şi a rezistenţei vasculare la curgerea sângelui în sistemul circulator 168
Complianţa vasculară şi rolul acesteia în repartizarea presiunii sanguine 169
Relaţia tonus vascular – presiune transmurală (Legea LaPlace) 170
Viteza de curgere a sângelui: valori, factori de influenţă 170
Fiziologia arterelor 171
Organizarea funcţională a arterelor 171
Proprietăţile funcţionale ale arterelor 171
Funcţiile arterelor 171
Presiunea arterială 172
Factorii determinanţi ai presiunii arteriale 172
Presiunea sistolică şi presiunea diastolică 172

Scanned with OKEN Scanner

Presiunea diferențială și presiunea medie 174
Efectul gravitației asupra presiunii arteriale sistemice 174
Măsurarea presiunii arteriale 174
Pulsul presional 175
Factori care modifică presiunea pulsului și presiunea medie 175
Oscilații fiziologice ale presiunii arteriale 177
Reglarea presiunii arteriale 177
Controlul local (intrinsec) al debitului sanguin 186
Hormoni locali cu rol în reglarea debitului sanguin 187
Controlul metabolic al debitului sanguin local 187
Efectul compresiunii mecanice funcționale asupra debitului sanguin tisular 190
Fiziologia capilarelor sanguine 191
Organizarea morfofuncțională a capilarelor sanguine 191
Mecanismele de transport al diferitelor categorii de substanțe prin peretele capilar 193
Legea lui Fick a difuziunii 194
Hemodinamica în vasele capilare. Mișcarea apei prin peretele capilar 195
Rolul circulației capilare 197
Fiziologia venelor 197
Proprietățile funcționale ale venelor 198
Rolurile venelor 198
Presiunea venoasă 198
Rezistența venoasă și presiunea venoasă periferică 199
Factori determinanți și factori auxiliari ai circulației sângelui în vene 199

FIZIOLOGIA SISTEMULUI LIMFATIC 200

Formarea limfei 201
Debitul limfatic 201
Pompa limfatică 201
Rolurile circulației limfatice 201

Capitolul 5
SISTEMUL RESPIRATOR 203

ORGANIZAREA FUNCȚIONALĂ A SISTEMULUI RESPIRATOR 203

Sistemul de ramificare dicotomică a căilor respiratorii 203
Anatomia funcțională a căilor respiratorii și a alveolei pulmonare 204

GENERALITĂȚI PRIVIND FUNCȚIILE SISTEMULUI RESPIRATOR 205

Funcțiile sistemului respirator 205
Efortul muscular respirator 206
Stadiile operaționale ale respirației 206
Volume și capacități pulmonare 206

MECANICA RESPIRATORIE 207

Forțele implicate în respirație 207
Repartizarea efortului muscular respirator 207
Mușchii respiratori 208
Elastanța și complianța pulmonară 209
Relația elastanță-complianță pulmonară 209
Curba complianței pulmonare 209
Complianța toracică 210
Complianța combinată torace-pulmon: curba de relaxare 210
Variațiile complianței pulmonare totale în funcție de volumul respirator curent 211
Variațiile complianței pulmonare totale cu specia și vârsta 212
Surfactantul pulmonar 212
Experiența lui Von Neergaard 212
Compoziția și proprietățile fizice ale surfactantului pulmonar 212
Rolurile surfactantului pulmonar 213
Histereza pulmonară 215
Rezistența pulmonară 215
Repartizarea rezistenței pulmonare de-a lungul căilor respiratorii 216
Factori de influență ai rezistenței căilor respiratorii pulmonare 217
Inerția pulmonară 218

Scanned with OKEN Scanner

VENTILAȚIA PULMONARĂ 218
Mecanismul ventilației pulmonare: ciclul respirator 219
Debitul respirator. Spațiul mort pulmonar 220
Distribuirea ventilației pulmonare pe suprafața de schimb gazos alveolar 220
Ventilația colaterală și interdependența 221
Frecvența și amplitudinea mișcărilor respiratorii 222
Tipuri de respirație 222
Compoziția aerului atmosferei terestre, presiunile parțiale și presiunile totale ale gazelor atmosferice 222
Presiunile parțiale și presiunile totale ale gazelor respiratorii în aerul alveolar și țesuturi 223
Presiunea parțială a oxigenului în aerul alveolar (PAO_2) 224
Presiunea parțială a bioxidului de carbon în aerul alveolar ($PACO_2$) 225
Ventilația alveolară 225
Difuziunea gazelor respiratorii. Legea lui Fick 226
Schimbul de gaze alveolo-capilar 226
Schimbul de gaze capilaro-tisular 227
Efectul raportului ventilație/perfuzie asupra schimbului alveolar de gaze 228
Influența PO_2 și PCO_2 asupra conținutului în O_2 și CO_2 al sângelui 229
Influența șunturilor vasculare bronhopulmonare asupra compoziției în gaze respiratorii a sângelui 229
Evaluarea schimburilor gazoase pe baza PaO_2 și $PaCO_2$ 229
Efectele hipoxiei de altitudine asupra ventilației pulmonare 230
Ventilația pulmonară în efort 230

CIRCULAȚIA SÂNGELUI ÎN PULMONI 231
Circulația bronhică 231
Circulația pulmonară 232
Particularități structurale ale vaselor sanguine pulmonare 232
Presiunile pulmonare 232
Rezistența vasculară pulmonară 233
Efectul forței de gravitație asupra circulației pulmonare 233
Reglarea circulației sanguine pulmonare 235
Filtrarea transcapilară pulmonară 236
Producerea lichidului pleural 237

TRANSPORTUL SANGUIN AL GAZELOR RESPIRATORII 237
Transportul oxigenului 237
Forma dizolvată de transport al oxigenului 238
Forma combinată de transport al oxigenului 238
Transportul bioxidului de carbon 241
Transportul gazelor respiratorii în timpul efortului 243

CONTROLUL RESPIRAȚIEI 243
Controlul bulbo-pontin al respirației 243
Centrii nervoși bulbo-pontini ai respirației. Reflexe neurogene 244
Controlul suprapontin al respirației 245
Receptorii pulmonari și ai căilor respiratorii extrapulmonare 246
Controlul chemoreceptor al respirației 246
Chemoreceptorii 246

SCHIMBURILE ȘI TRANSPORTUL DE GAZE LA FĂT ȘI NOU-NĂSCUT 248
Relația dintre aranjamentul vaselor sanguine feto-maternale și eficiența schimburilor gazoase placentare 248
Particularități ale circulației sanguine fetale și efectele acestora asupra compoziției în gaze respiratorii a sângelui 249
Afinitatea pentru oxigen a hemoglobinei fetale 250
Dezvoltarea pulmonului la făt 251
Instalarea funcției respiratorii și a circulației sanguine de tip adult imediat după parturiție 252

TORSUL 252

FUNCȚIILE NERESPIRATORII ALE SISTEMULUI RESPIRATOR 253
Funcția de filtru a circulației pulmonare 253
Funcțiile de *clearance* respirator și apărare antiinfecțioasă 253
Funcțiile metabolice ale pulmonului 254
Funcția de protecție împotriva intoxicațiilor 254
Alte funcții nerespiratorii ale pulmonului 254

Scanned with OKEN Scanner

PARTICULARITĂȚI ALE RESPIRAȚIEI LA PĂSĂRI 255

Arborele respirator la păsări 255
Sacii aerieni 256
Pulmonii păsărilor 256
Mecanica respiratorie 257
Ciclul respirator 257
Ventilația pulmonară 257
Schimburile gazoase dintre capilarele sanguine și capilarele aeriene 258
Transportul gazelor respiratorii 258
Funcții nerespiratorii ale sistemului respirator la păsări 258

Capitolul 6
SISTEMUL DIGESTIV 259

REGLAREA FUNCȚIEI SISTEMULUI DIGESTIV 259

Inervația intrinsecă a tubului digestiv 259
Inervația extrinsecă a tubului digestiv 261
Sistemul endocrin intrinsec gastrointestinal 261
Principalii reglatori peptidici gastrointestinali 262

MOTILITATEA GASTROINTESTINALĂ 264

Activitatea electrică a musculaturii tubului digestiv 265
Formarea potențialului de acțiune în musculatura netedă gastrointestinală 265
Prehensiunea, masticația și deglutiția 267
Motilitatea gastrică 269
Controlul motilității gastrice 270
Reglarea ratei de evacuare a stomacului 270
Voma 271
Motilitatea intestinului subțire 271
Reflexele intestinale 273
Rolul sfincterului ileocecal 273
Reglarea motilității intestinale 273
Motilitatea colonului 274
Particularități ale motilității colonului la carnivore 275

DEFECAȚIA 275
SECREȚIILE DIGESTIVE 276

Secreția salivară 276
Proprietățile, compoziția și rolurile salivei 277
Particularități ale salivei rumegătoarelor 278
Mecanismul secreției de salivă 278
Inervația glandelor salivare 278
Reglarea secreției de salivă 279
Sucul gastric 280
Mucoasa gastrică 280
Mecanismul de secreție a acidului clorhidric 282
Controlul secreției de acid clorhidric 283
Secreția gastrică de enzime 283
Compoziția și proprietățile sucului gastric 283
Reglarea secreției de suc gastric 285
Sucul pancreatic 287
Proprietățile și compoziția sucului pancreatic 288
Reglarea secreției de suc pancreatic 289
Secreția hepatică (bila) 290
Proprietățile și compoziția bilei 290
Secreția bilei 291
Pigmenții biliari 291
Acizii biliari 292
Reglarea secreției de bilă 292
Umplerea și golirea veziculei biliare 293
Rolurile bilei 294
Rolurile veziculei biliare 294
Secreția intestinală 295
Glandele intestinale 295

Scanned with OKEN Scanner

Proprietăţile şi compoziţia sucului intestinal 295
Reglarea secreţiei de suc intestinal 296

FUNCŢIILE FICATULUI 296

DIGESTIA NEFERMENTATIVĂ ŞI ABSORBŢIA 297

Organizarea funcţională a mucoasei intestinului subţire 297
Digestia 298
Digestia glucidelor 299
Digestia proteinelor 299
Sistemul enzimatic al digestiei membranare 301
Absorbţia intestinală 301
Absorbţia glucozei 302
Absorbţia produşilor finali de digestie ai proteinelor 304
Absorbţia electroliţilor 304
Absorbţia apei 307
Secreţia intestinală de apă şi electroliţi 307
Secreţia activă a electroliţilor de către criptele Lieberkühn 307
Mişcarea apei şi electroliţilor între spaţiile laterale şi capilarele vililor 308
Factori favorizanţi ai circulaţiei sanguine portale hepatice 309
Rolul circulaţiei sanguine gastrointestinale în absorbţia apei 309
Digestia şi absorbţia lipidelor 310
Absorbţia lipidelor 311
Creşterea şi dezvoltarea epiteliului intestinal 312
Digestia la nou-născut 312

DIGESTIA FERMENTATIVĂ 313

Ecosistemul fermentativ microbian prestomacal 313
Relaţii de cooperare între speciile bacteriene 313
Substraturile şi produsele digestiei fermentative 314
Digestia fermentativă a glucidelor în prestomacuri 315
Importanţa AGV pentru metabolismul animalului gazdă 316
Digestia fermentativă a proteinelor în prestomacuri 316
Efectul raportului proteine/glucide al hranei asupra echilibrului metabolic al florei ruminale 317
Utilizarea azotului neproteic şi a sulfului anorganic de către microorganismele ruminale 318
Sinteza de vitamine de către flora ruminală 319
Fiziologia rumenului 319
Condiţiile constantei mediului ruminal 319
Structurarea fizică a conţinutului ruminal 320
Motilitatea reticulo-ruminală 320
Controlul motilităţii reticulo-ruminale 323
Fiziologia foiosului 324
Mecanismul de absorbţie a AGV 324
Dezvoltarea ontogenetică a prestomacurilor 326
Dezvoltarea epiteliului prestomacal 326
Popularea prestomacurilor cu microflora şi microfauna saprofită 327
Jgheabul esofagian 327

FIZIOLOGIA INTESTINULUI GROS LA CAL 327

Substraturile fermentative 327
Condiţiile constantei mediului intestinului gros 328
Organizarea anatomo-funcţională a intestinului gros 328
Motilitatea ceco-colică 328
Reglarea pH-ului 330

PARTICULARITĂŢI ALE DIGESTIEI LA IEPURE: COPROFAGIA 330

PARTICULARITĂŢI ALE DIGESTIEI LA PĂSĂRI 331

Prehensiunea, masticaţia şi deglutiţia la păsări 331
Fiziologia guşii 331
Motilitatea guşei 332
Rolurile guşei 333
Organizarea funcţională a stomacului la păsări 333
Motilitatea gastrică la păsări 333
Particularităţi ale digestiei gastrice la păsări 334
Particularităţi ale digestiei intestinale la păsări 334
Particularităţi ale digestiei în cecumuri 335

Scanned with OKEN Scanner

Defecația la păsări 335

Capitolul 7
HOMEOSTAZIE ENERGETICĂ, METABOLISM ŞI TERMOREGLARE 337

HOMEOSTAZIA ENERGETICĂ ÎN DIFERITE FAZE ALE DIGESTIEI 337

Homeostazia energetică în perioada de absorbție digestivă 337
Căile metabolice ale glucidelor 338
Căile metabolice ale aminoacizilor 339
Metabolismul lipidelor 342
Homeostazia energetică în faza postabsorbtivă a digestiei 344
Sinteza hepatică postabsorbtivă de glucoză 344
Activitatea metabolică a țesutului muscular în faza postabsorbtivă 345
Activitatea metabolică a țesutului adipos în faza postabsorbtivă 346
Homeostazia energetică în perioade lungi de subnutriție și în inaniția completă 346
Corpii cetonici 347
Rolul hormonului de creștere în stimularea utilizării de către țesuturile periferice a corpilor cetonici și a acizilor grași 348
Particularități privind formarea și utilizarea combustibililor metabolici la rumegătoare 348

METABOLISMUL APEI 349

Balanța apei 349
Necesarul de apă 349
Reglarea metabolismului apei 350

METABOLISMUL UNOR MACROELEMENTE 350

Metabolismul fierului 350
Metabolismul calciului 350
Absorția 350
Distribuirea calciului în organism 351
Rolurile calciului 351
Reglarea metabolismului calciului 351
Manifestări clinice ale dereglării metabolismului calciului 352
Metabolismul fosforului 352

METABOLISMUL ŞI FUNCȚIILE VITAMINELOR 352

Proprietățile generale ale vitaminelor 352
Necesarul de vitamine 353
Factori de variație a necesarului de vitamine 353
Vitamina A și carotenii 354
Vitamina E 357
Vitaminele D 359
Vitaminele K 360
Vitamina C 361
Vitamina P 362
Vitaminele din grupul B 362
Tiamina 363
Riboflavina 364
Niacina 364
Acidul pantotenic 365
Piridoxina 365
Biotina 366
Acidul folic 367
Cobalamina 368

METABOLISMUL ENERGETIC 370

Determinarea metabolismului energetic. Câtul respirator 370
Coeficientul caloric al oxigenului 371
Consumul specific de oxigen 372
Niveluri metabolice 372

TERMOREGLAREA 373

Schimburile de căldură dintre organism și mediul înconjurător 374
Pierderile de căldură prin radiație 374
Pierderile de căldură prin conducție 375

Scanned with OKEN Scanner

Pierderile de căldură prin convecție 376
Pierderile de căldură prin evaporare 376
Particularități privind pierderile de căldură la diferite specii de animale 377
Termogeneza 377
Transferul de căldură în organism 378
Temperatura corporală centrală 379
Reglarea temperaturii corporale 379
Reglarea nervoasă a temperaturii corporale 379
Răspunsul integrat al organismului animal la variațiile temperaturii ambientale 381

Capitolul 8
SISTEMUL EXCRETOR 383

ORGANIZAREA FUNCȚIONALĂ A RINICHILOR 383

Nefronul: organizarea funcțională și funcțiile generale ale componentelor 384
Organizarea funcțională a glomerulului renal 384
Organizarea funcțională a tubulului nefronal 386
Rețeaua capilară peritubulară și *vasa recta* 388
Aspecte particulare ale fluxului sanguin renal 388

ULTRAFILTRAREA GLOMERULARĂ 389

Factorii care influențează ultrafiltrarea glomerulară 390
Presiunea efectivă de filtrare 390
Mărimea suprafeței de filtrare 390
Permeabilitatea selectivă a barierei de filtrare 391
Debitul sanguin renal 391
Fracția filtrată 392
(Ultra)filtratul glomerular 392
Măsurarea ratei de filtrare glomerulară. Coeficientul de *clearance* 392
Factori intrinseci și factori sistemici cu rol de moderatori ai ratei de filtrare glomerulară 393
Sistemul renină-angiotensină-aldosteron 394
Reflexul miogenic și *feedback*-ul tubulo-glomerular 394
Factori sistemici de reglare a ratei de filtrare glomerulară 394

REABSORBȚIA ȘI SECREȚIA TUBULARĂ 395

Evaluarea funcției tubulare renale 395
Căile de reabsorbție prin tubulul nefronal 396
Mecanisme de transport transmembranar tubular 396
Reabsorbția solviților și a apei prin segmentele tubulare nefronale 398
Particularități ale reabsorbției prin segmentele tubului distal 401
Funcția secretorie a tubulului proximal 402
Funcțiile de reabsorbție/secreție ale canalului colector 402
Pragul renal de reabsorbție al substanțelor din fluidul tubular 403

ROLUL RINICHILOR ÎN BALANȚA HIDROMINERALĂ 404

Rolul tubului proximal în balanța apei 404
Rolul sistemului de concentrare/diluare a urinei în balanța apei 404
Mecanismul elaborării unei urine diluate 406
Mecanismul elaborării unei urine concentrate. Rolul hormonului antidiuretic 407

ROLUL RINICHILOR ÎN MENȚINEREA ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC 408

Transportori ai H^+ în tubulii renali 408
Sistemele tampon din fluidul tubular 409
Rolul tubulului proximal în excreția de H^+ și absorbția HCO_3^- 409
Rolul canalului colector în determinarea pH-ului final al urinei 410
Secreția de H^+ în canalul colector în caz de acidoză 410
Secreția de bicarbonat în canalul colector, în caz de alcaloză 411

DESTINAȚIA GRUPĂRII AMINO ÎN ORGANISMUL ANIMAL 411

Formarea ureei în organismul animal. Ciclul ornitină 412

FIZIOLOGIA CĂILOR DE TRANSPORT, DEPOZITARE ȘI ELIMINARE A URINEI 412

Transportul urinei prin uretere 412
Umplerea vezicii urinare 413
Inervația vezicii urinare 413

Scanned with OKEN Scanner

Reflexul de micţiune 414
Proprietăţile organoleptice şi compoziţia urinei 414

PARTICULARITĂŢI ALE EXCREŢIEI LA PĂSĂRI 416

Particularităţi anatomice ale sistemului excretor al păsărilor 416
Particularităţi privind formarea urinei la păsări 416
Formarea şi excreţia acidului uric la păsări 417

Capitolul 9
SISTEMUL LOCOMOTOR 419

FIZIOLOGIA OSULUI 419

Organizarea funcţională a osului 419
Compoziţia osului 421
Tipuri de osificare 421
Creşterea oaselor lungi 421
Funcţiile oaselor 422
Remodelarea osoasă 422

ELEMENTE DE FIZIOLOGIE A ARTICULAŢIILOR 423

Lubrifierea suprafeţelor articulare 424

FIZIOLOGIA MUŞCHILOR SCHELETICI 424

Organizarea funcţională a muşchiului scheletic 425
Organizarea funcţională a fibrei musculare striate scheletice 425
Proteinele miofibrilare 426
Proprietăţile funcţionale ale muşchiului scheletic 428
Elasticitatea 428
Excitabilitatea 428
Tonusul 428
Permeabilitatea şi polaritatea electrică 429
Contractilitatea 429
Inervaţia muşchilor scheletici 429
Inervaţia senzitivă. Fusul neuromuscular şi organul tendinos Golgi 429
Inervaţia motorie 430
Neuronii motori inferiori şi neuronii motori superiori 431
Joncţiunea neuromusculară 431
Factori care afectează transmiterea neuromusculară 432
Cuplarea excitaţie-contracţie în muşchiul scheletic 433
Mecanismele moleculare ale contracţiei musculare 434
Ciclul punţilor transversale 434
Rolurile ATP 435
Energia contracţiei musculare 435
Relaxarea musculară 436
Oboseala musculară 436
Tipuri de contracţie musculară 437
Fenomene fizice în contracţia musculară scheletică 438
Căldura musculară 438

STAŢIUNEA ŞI DINAMICA ORGANISMULUI ANIMAL 439

Staţiunea 439
Dinamica organismului animal 439
Alurile la cal 439
Saltul 442

Capitolul 10
SISTEMUL ENDOCRIN 445

GENERALITĂŢI 445

Similitudini şi deosebiri în organizarea funcţională a sistemului nervos şi endocrin 445
Mesagerii chimici ai sistemelor nervos şi endocrin 445
Integrarea neuro-endocrină în controlul proceselor fiziologice 447
Sinteza de hormoni 447
Transportul sanguin al hormonilor proteici 449

Scanned with OKEN Scanner

Transportul sanguin al hormonilor steroizi şi tiroidieni 449
Efectul cascadă al activităţii hormonale 449
Interacţiunea hormon-celulă 450
Răspunsul celular la interacţiunea hormon-receptor 450
Catabolismul hormonilor 451
Conversia periferică a hormonilor 451
Mecanisme de reglare hormonală 452

HIPOTALAMUSUL 453

Organizarea funcţională a hipotalamusului şi hormonii hipotalamici 453
Mecanismele de reglare a secreţiilor hipotalamice 454
Sistemul portal venos hipotalamo-hipofizar 455

HIPOFIZA 455

Neurohipofiza 456
Vasopresina 456
Adenohipofiza 457
Hormonul de creştere 459
Hormonul adrenocorticotrop 460
Hormonul lipotropic 461
Hormonul tiroidostimulant 461
Hormonul melanocitostimulator 462

TIROIDA ŞI HORMONII TIROIDIENI IODURAŢI 462

Sinteza hormonilor tiroidieni ioduraţi 463
Depozitarea hormonilor tiroidieni ioduraţi 463
Mecanismul eliberării hormonilor tiroidieni ioduraţi 464
Transportul sanguin al hormonilor tiroidieni ioduraţi 464
Metabolizarea hormonilor tiroidieni ioduraţi 465
Mecanismul de acţiune al hormonilor tiroidieni ioduraţi 465
Efectele biologice ale hormonilor tiroidieni ioduraţi 465
Reglarea secreţiei hormonilor tiroidieni ioduraţi 467

GLANDELE SUPRARENALE. GENERALITĂŢI 469

GLANDA CORTICOSUPRARENALĂ 469

Biosinteza, reglarea, transportul, metabolismul şi excreţia corticosteroizilor 469
Biosinteza hormonilor corticosteroizi 469
Rolul ACTH în reglarea şi acţiunile corticosteroizilor 470
Transportul sanguin al hormonilor corticosteroizi 471
Metabolismul şi excreţia hormonilor corticosteroizi 471
Hormonii glucocorticoizi 471
Rolurile biologice ale hormonilor glucocoticoizi 471
Reglarea secreţiei de hormoni glucocorticoizi 471
Manifestări clinice ale dereglării secreţiei de hormoni glucocorticoizi: sindromul Addison şi sindromul Cushing 474
Hormonii mineralocorticoizi 475
Acţiunile biologice ale hormonilor mineralocorticoizi 475
Efecte extrarenaliene ale aldosteronului 476
Reglarea secreţiei de hormoni mineralocorticoizi 476
Tulburarea secreţiei de hormoni mineralocorticoizi: hiper- şi hipoaldosteronismul 477
Secreţia corticosuprarenală de hormoni androgeni 478

GLANDA MEDULOSUPRARENALĂ 478

Sinteza medulosuprarenală de catecolamine 479
Rolurile catecolaminelor 479
Acţiunile fiziologice conjugate ale hormonilor cortico- şi medulosuprarenalieni 480
Factori reglatori ai secreţiei de catecolamine 482

PANCREASUL ENDOCRIN 482

Insulina. Structură, sinteză, metabolism 482
Mecanismul de acţiune al insulinei 483
Rolurile biologice ale insulinei 484
Reglarea secreţiei de insulină 484
Rolul raportului insulină-glucagon în reglarea glicemiei 486
Tulburări ale secreţiei de insulină 486

Scanned with OKEN Scanner

Glucagonul 487
Structura, sinteza şi metabolismul glucagonului 487
Mecanismul de acţiune al glucagonului 487
Acţiunile biologice ale glucagonului 487
Reglarea secreţiei de glucagon 488
Somatostatinul 488
Polipeptidul pancreatic 489

VITAMINA D 489

GLANDELE PARATIROIDE 491

CALCITONINA 492

GLANDA PINEALĂ (EPIFIZA) 493

Organizarea funcţională a epifizei 493
Mecanismul secreţiei de melatonină 494
Sinteza de melatonină 494
Efectele biologice ale melatoninei 494
Filogenia epifizei 495
Aspecte mitologice 495

FUNCŢIA ENDOCRINĂ A RINICHIULUI 495

Renina 495
Eritropoietina 496
Activarea vitaminei D 496

TIMUSUL 496

Capitolul 11
REPRODUCŢIE ŞI LACTAŢIE (*Nicolae Dojană, Alexandru Şonea*) 499

ENDOCRINOLOGIA REPRODUCŢIEI 499

Controlul hipotalamo-hipofizar al reproducţiei 499
Hormonii hipofizari gonadotropi 500
Hormonul foliculostimulant 502
Hormonul luteinizant 502
Controlul secreţiei hormonilor gonadotropi 503
Prolactina 504
Oxitocina 505
Hormonii placentari 505
Gonadotropina serică de iapă gestantă 506
Gonadotropina corionică umană 506
Lactogenul placentar 507
Proteina B 507
Hormonii gonadici 507
Testosteronul 507
Estrogenii 508
Progesteronul 509
Relaxina 510
Inhibina 510
Prostaglandinele cu funcţie în reproducţie 510

SISTEMUL REPRODUCĂTOR MASCUL 511

Organizarea funcţională a sistemului reproducător mascul 511
Testiculele 511
Epididimul 514
Canalul deferent 514
Glandele sexuale accesorii 515
Penisul 516
Spermatogeneza 516
Spermatocitogeneza 516
Spermiogeneza 517
Ciclul spermatogenic şi valul spermatogenic 519
Controlul spermatogenezei 520
Maturarea spermatozoizilor în epididim 520

Scanned with OKEN Scanner

Organizarea funcțională a spermatozoidului 521
Motilitatea spermatozoidului 521
Compoziția spermei 522
Transportul spermatozoizilor în tractul genital femel: mecanisme 523
Capacitarea spermatozoizilor 524
Viabilitatea spermatozoizilor în tractul genital femel 525
Reflexele sexuale ale masculului 526
Erecția 526
Saltul și intromisiunea 526
Emisia și ejacularea 526

SISTEMUL REPRODUCĂTOR FEMEL 527

Organizarea funcțională a tractului genital femel 527
Ovarul 527
Oviductul 530
Uterul 531
Cervixul și mucusul cervical 532
Vaginul 533
Pubertatea 533
Ciclul sexual 534
Ciclul ovarian 535
Ciclului estral 535
Ciclul menstrual 537
Ovogeneza 538
Faza de proliferare a ovogoniilor 539
Faza de creștere a ovocitelor 539
Faza de maturare a ovocitelor 540
Ovulul 540
Organizarea funcțională a ovulului 540
Viața fecundantă și îmbătrânirea ovulelor 541
Foliculogeneza 541
Creșterea foliculilor ovarieni 541
Controlul hormonal al foliculogenezei 542
Ovulația 543
Mecanismele ovulației spontane 543
Corpul galben 545
Formarea corpului galben 545
Regresia corpului galben 546
Prelungirea activității corpului galben de gestație 547
Durata vieții funcționale a corpului galben de gestație 547
Etapele transportului spermei în tractul genital femel 548
Transportul ovulului prin oviduct 548

FECUNDAȚIA, SEGMENTAȚIA ȘI IMPLANTAȚIA 549

Fecundația 549
Segmentația 553
Implantația 555
Recunoașterea maternă a gestației 556
Gastrularea și organogeneza 557

FIZIOLOGIA PLACENTEI 557

Tipuri de placentă 557
Funcțiile placentei 559
Nutriția produsului de concepție 559

GESTAȚIA ȘI PARTURIȚIA 560

Echilibrul hormonal al gestației 560
Stadiile dezvoltării noului organism 562
Hormonii implicați în pregătirea, declanșarea și desfășurarea parturiției 562
Semne prodromale ale parturiției 563
Stadiile parturiției 563
Eliminarea loșiilor 564
Perioada puerperală 564

Scanned with OKEN Scanner

PARTICULARITĂŢI ALE REPRODUCŢIEI LA PĂSĂRI 565
Componentele oului de pasăre şi rolurile acestora 565
Organizarea funcţională a ovarului de păsări 566
Foliculogeneza şi ovogeneza 566
Organizarea histofuncţională a foliculilor ovarieni 567
Mecanismul ovulaţiei 568
Oviductul la păsări: organizare funcţională şi funcţii 569
Ciclul ovulator la păsări 571
Năpârlirea 571
Clocirea 572
Particularităţi ale aparatului genital mascul la păsări 572
LACTAŢIA 573
Organizarea funcţională a glandei mamare 573
Mamogeneza 574
Lactogeneza 574
Galactopoieza 577
Ejecţia laptelui 577
Compoziţia laptelui şi originea componentelor 578
Grăsimile 578
Glucidele 579
Proteinele 579
Vitaminele 579
Substanţele minerale 579
Colostrul 579
PLANŞE 581
BIBLIOGRAFIE 591

Scanned with OKEN Scanner

CONTENTS

SOMMAIRE XXXIX
PREFAȚĂ LV
PREFACE LVII
INTRODUCTION about the pre and post-December evolution of the Physiology within the Faculty of Veterinary Medicine Bucharest LIX

Chapter 1
BLOOD 1

PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF THE BLOOD 1
Blood pH 4
Physiological variations of blood pH 4
Blood pH regulation 4
Alkaline reserve of the blood 4

BLOOD FUNCTIONS 5

BLOOD CELLS 6

Erythrocytes 6
Shape 6
Size 6
Color 7
Number 7
Sedimentation 8
Osmotic resistance 8
Life span 9
Hemoglobin 9
Iron and hemoglobin synthesis 10
Erythropoiesis 11
Erythrolisis 13
Anemia 13
Blood types in human 14
Rh factor 14
Blood types in animals 15
Thrombocytes 17

HEMOSTASIS 17

Vasoconstriction 18
Platelet tromb (clot) 18
Blood coagulation 18
Blood clot lisis – role of plasmin 21
Species particularities of blood coagulation 21
Prevention of blood clotting in the vascular system 22

BLOOD PLASMA 22

Chapter 2
PHYSIOLOGICAL BASIS OF THE IMMUNITARY SYSTEM (*Nicolae Dojană, Gabriel Gâjâilă*) 27

FUNCTIONAL ORGANIZATION OF THE IMMUNITARY SYSTEM 27

FUNCTIONAL PROPERTIES OF THE IMMUNIRAY SYSTEM 30

CELLS OF THE IMMUNITARY SYSTEM: THE LEUKOCYTES 30

Systematization 30
Life span and number 31
Leukopoiesis 32

Scanned with OKEN Scanner

Neutrophil function 32
Phagocytosis 33
Eosinophil function 34
Basophil function 34
Antigen-presenting cells 35
Lymphocytes 36
Position of lymphocytes in the immunitary system 36
Origin, proliferation and maturation of lymphocytes in the body 36
Morphofunctional properties of the B lymphocytes 36
Morphofunctional properties of the T lymphocytes 37
Action mechanism of B lymphocytes 38
Action mechanism of T lymphocytes 38
NK cells 40

Chapter 3
NERVOUS SYSTEM 41

GENERAL ORGANIZATION OF THE NERVOUS SYSTEM 41

Nervous system as a computer 41

NEUROGLIA 42

NEURON 43

Functional organization of the neuron 43
Myelin sheath 45
Classification of neurons 46
Neuron number 47
Functional properties of the neuron 47
Resting membranar potential of the neuron 47
Interneuronal binding structures: the synapses 48
Electric synapses 48
Morphology of chemical synapses 49
Mechanisms of chemical transmission in nervous system 49
Colinergic transmission 50
Adrenergic transmission 50
Local neuronal potentials 51
Mechanism of local potential 51
Properties of local potential 51
The sign and the amplitude of potential modification 52
The action neuronal potential 52
Forming of the action potential at the trigger neuronal zone 52
The periods of the action potential 52
Properties of the action potential 53
Hiperpolarizant afterpotentials 53
Action potential propeling mechanisms in the nervous fiber 53
The conducting velocity of action potential (nervous influx) 54
Conduction laws of nervous infux 55
Functional properties of synapses 55
Synaptic inhibition 56
Types of synaptic inhibition 56

SENDING AND PROCESSING OF THE IMPULSES IN NEURONAL POPULATIONS 57

Transmission of stimuli intensity in nervous tracts – temporal and spatial summation 57
Divergence and convergence of signals in nervous centers 57
Occlusion and facilitation fenomena in nervous convergent areas 58
Neuronal postfiring 58
Reciprocal inhibition 59
Mechanisms of neuronal firing rate control 59

REFLEXES 59

Anatomical organization of a reflex arch 60
Classification of reflexes 60
The strech reflex 61
The clasp knife reflex 61
The flexion (withdrawal) reflex 62

Scanned with OKEN Scanner

SENSITIVE-SENSORIAL SYSTEMS 62
Somatic sensibility 62
Receptors of somatic sensibility 63
Sensory transduction 64
Pathways of somatic sensibility: the dorsal column – medial lemniscal (DC-ML) system and its trigeminal analogues 64
Pathways of somatic sensibility: the spinothalamic (anterolateral) system and its trigeminal analogues 67
Vestibular (kinestezic) system 69
Functional organization of vestibular receptor 69
Transduction mechanism in vestibular receptor cells 71
Role of semicircular cannals in detection of angular acceleration 71
Role of utricula and sacula in static equilibrium maintenance and detection of linear acceleration 72
Pathways of vestibular sensibility 72
Role of vestibular reflexes in control of head and eye movements 72
Sight 73
Adequate stimulus for vision 73
Anatomo-functional structure of the eye 74
Generation, intraocular circulation and drainage of aqueous humour 75
Visual accommodation 76
Light accommodation (pupilar reflexes) 77
Retina: anatomy and physiology 77
Photochemical reactions of the vision 79
Photoptic vision 80
Dark and light adaptation 80
Nervous function of retina 80
Optic pathways 82
Visual field 83
Visual cortex 83
Hearing 84
Adequate stimulus of auditory receptor 84
Functional organization of the auditory system 84
Transmission of sound waves in external ear and middle ear 84
Functional anatomy of the inner ear 86
Sound frequency encoding 87
Vibration of basilar membrane according to the frequency of sound waves 87
The organ of Corti 88
Sound intensity encoding 88
Sound intensity discrimination 88
Auditory pathways and central components of the auditory system 89
Decoding of sound frequency and types 90
Sound localization 90
Olfactory system 90
Olfactory mucous 90
Odor receptors 91
Signal transduction in olfactory cells 91
Conduction pathways of olfactory sensibility 91
Discrimination of odours 92
Taste system 93
Taste receptors 93
Specificity of taste buds; basic taste modalities 93
Receptor potentials in taste cells 94
Taste threshold 94
Conduction pathaways of information in the taste system 95
BRAINSTEM 95
Medulla oblongata 95
Pons of Varolio 96
Diencephalon 97
Thalamus 97
Hypothalamus 97
Pituitary gland 98
Metathalamus 98
Epithalamus 98
AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM (ANS) 98
General organization of ANS 98
Subcomponents of ANS 99

Scanned with OKEN Scanner

Sympathetic (thoracolumbar) division 99
Parasympathetic (craniosacral) division 100
Role of central ANS in homeostasis 101
Role of peripheral ANS in homeostasis 102
Duality of vegetative efferent innervation 102
Neurotransmitters and receptors of ANS 102
Neurotransmitters of ANS 102
Location and function of acetylcholine receptors 103
Location and function of catecholamine receptors 105
Neuropeptides (neuromodulators) in the ANS 105
Functions of ANS 106
Ortosympathetic vs parasympathetic in the regulatory mechanisms 106
Vegetative reflexes 106

BRAIN CONTROL OF POSTURE AND LOCOMOTION 107

Pyramidal system 107
Cortical distribution of the pyramidal tract cells 108
Pyramidal control of lower motor neurons 109
Coactivation of α and β motorneurons 109
Extrapyramidal system 109
Role of extrapyramidal system 109
Decerebrate rigidity 110

CEREBELLUM 112

Histological organization of the cerebellum 112
Morpho-functional particularities of the cerebellum 112
Intracerebellar neuronal conections 112
Phylogenetical organization, extra-conections and functions of cerebellum 114

CEREBRAL CORTEX 115

Morpho-functional organization of the cerebral cortex 115
Electroencephalogram (EEG) and sensory evoked potentials 115
EEG 115
Causes and origin of EEG voltage changes 116
Synchronized EEG and unsynchronized EEG 117
Sensory evoked potentials 118
Association areas 119
Functions of the cortex 119
Senzation patterns 119
Elaboration of motor commands 119
Memory 119
Learning 121
Analysis and synthesis 128
Sleep, as a function of the cerebral cortex 128
Types of higher nervous activity 129

Chapter 4
CARDIOVASCULAR SYSTEM 131

OVERVIEW OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM 131

The function of the cardiovascular system 131
Pulmonary circulation and systemic circulation 132
Portal circulatory systems 133
Distribution of blood volume in circulatory system 133
Velocity and cross sectional area relationship 133

HEART PHYSIOLOGY 134

Generalities 134
Functional organization of the myocardium 135
Heart batmotropism: the action potential properties in muscular fibers 136
Heart batmotropism: changes in ionic conductance during action potential 137
Absolute and relative refractory periods of the myocardium 138
Heart batmotropism: role of the prolonged action potential 139
Heart batmotropism: extrasystole and the prolonged rest 139

Scanned with OKEN Scanner

Cardiac automatism: pacemakers and conduction system 139
Cardiac automatism: spontaneous depolarization of the pacemaker cells 140
The heart rhythmicity 141
Cardiac dromotropism – spreading velocity of the impluse in the conduction system 141
Cardiac dromotropism – role in ventricular contraction delay 142
The AV node 143
Cardiac tonus 143
Electrocardiogram (ECG) 144
Waves and segments of ECG 146
Ventricular depolarization and repolarization 148
Standard bipolar leads, chest leads, aditional leads. Einthoven triangle 148
Cardiac cycle 148
Phases of cardiac cycle 149
Left ventricular systole vs. right ventricular sytole 151
Right cardiac pressures during cardiac cycle 151
Functions of atria 152
Ejection fraction 152
Heart rate 152
Heart sounds 153
Heart output 154
Control of heart activity 154
Determinants of cardiac output 154
Control of stroke-volume: Frank-Starling law 154
Control of stroke volume: effect of ventricular distensibility 156
Control of stroke volume: effect of afterload 156
Control of stroke volume : effect of ventricular contractility 157
Control of stroke volume : effect of heart rate 157
Control of heart rate : sympathetic and parasympathetic effects 157
Control of heart rate: ANS integrative effects 158
Heart rate – heart output relationship 159
ANS and cardiac dromotropism 159
ANS and cardiac contractility 159
Others factors which affect heart activity 160
Cardiac reflexes 161
Cardiac work during exercise 161

BLOOD VESSELS 162

Vascular hemodynamic 162
Perfusion pressure 163
Transmural pressure 163
Mean circulatory filling pressure 163
Interconversion of pressures 163
Volum flow – velocity – cross sectional area relationship 164
Factors influencing the flow: vessel tube geometry 164
Vasculare resistance 164
Resistance – blood flow relationship 165
Resistance in capillar vessels 165
Resistance in series and in parallel 166
Turbulent and laminar flow resistance 166
Hematocrit and vascular resistance 167
Total peripheral resistance 167
Pulmonary vascular resistance 168
Values of total peripheral resistance in systemic and pulmonary circulation 168
Blood pressure and vascular resistance lenghtwise the circulatory system 168
Vascular distensibility and vascular pressure sharing 169
Vascular tone – transmural pressure relationship (law of LaPlace) 170
Blood flow velocity 170
The arteries 171
Overview 171
Functional properties 171
Functions of arteries 171
Arterial blood pressure 172
Determinants of arterial blood pressure 172
Systolic and diastolic pressure 172
Pulse pressure and mean pressure 174
Effect of gravitation on systemic arterial pressure 174

Scanned with OKEN Scanner

Arterial blood pressure measurement 174
Pressure pulse 175
Factors which modify pulse pressure and mean pressure 175
Physiological oscillations of arterial blood pressure 177
Regulation of the arterial blood pressure 177
Local control of blood flow 186
Role of hormones 187
Role of vasodilatator metabolites 187
Circulation in special regions 190
Physiology of blood capillaries 191
Morpho-functional organization of the blood capillaries 191
Transport mechanisms acros the capillary wall 193
Fick's law of difusion 194
Hemodynamics in capillary vessels. Water movement acros the capillary wall 195
Role of capillary circulation 197
Physiology of veins 197
Functional properties of the veins 198
Role of veins 198
Venous pressure 198
Venous resistance and peripheral venous pressure 199
Aids to venous return 199

LYMPHATIC SYSTEM PHYSIOLOGY 200

Lymph filtration 201
Limphatic output 201
Lymphatic pump 201
Role of lymphatic vessels 201

Chapter 5
RESPIRATORY SYSTEM 203

FUNCTIONAL ORGANIZATION OF THE RESPIRATORY SYSTEM 203

Dichotomous braching of the respiratory airways 203
Functional anatomy of the airways and alveola 204

GENERALITIES ON THE RESPIRATORY FUNCTION 205

Functions of the resiratory system 205
Oxygen cost of breathing 206
Operational stages of respiration 206
Lung volumes and capacities 206

MECHANICS OF RESPIRATION 207

Forces involved in breathing 207
Applied vs. opposing forces of breathing 207
Respiratoy muscles 208
Pulmonary elastance and compliance 209
Relationship of elastance to compliance 209
Curve of lung compliance 209
Chest cage compliance 210
Combined lung - chest wall compliance; relaxation curve 210
Total pulmonary compliance and tidal volume 211
Factor affecting total pulmonary compliance: species and age 212
Lung surfactant 212
Experiments of Von Neergaard 212
Composition and physiochemical properties of the surfactant 212
Functions of the lung surfactant 213
Pressure-volume hysteresis 215
Frictional resistance 215
Distribution of the frictional resistance of the airways 216
Factors affecting frictional resistance 217
Pulmonary inertia 218

PULMONARY VENTILATION 218

Breathing cycle 219
Pulmonary minute volume and the dead space ventilation 220

Scanned with OKEN Scanner

Exchange alveolar surface and lung ventilation 220
Collateral ventilation and interdependence 221
Breathing frequency and amplitude of respiratory movements 222
Types of respiration 222
Gaseous composition of the athmosphere of earth 222
Partial and total pressures of the gases from alveolar athmosphere and tissues 223
Alveolar partial pressure of oxigen (PAO_2) 224
Alveolar partial pressure of carbon dioxide ($PACO_2$) 225
Pulmonary ventilation 225
Pulmonary gas diffusion; Ficks' law 226
Alveolo-capillary gas exchange 226
Tissue gas exchange 227
Effect of ventilation/perfusion ratio on the alveolar gas exchange 228
Influence of PO_2 and PCO_2 on respiratory gas content of the blood 229
Influence of vascular shunts on respiratory gas content of the blood 229
Evaluation of gas exchange using PaO_2 and $PaCO_2$ 229
The altitude and pulmonary ventilation 230
Pulmonary ventilation during exercise 230

PULMONARY CIRCULATION 231

Bronchial circulation 231
Functional circulation 232
Lung blood vessels 232
Pulmonary blood pressures 232
Lung vessel resistance 233
Effect of gravity on the distribution of pulmonary blood flow within the lung 233
Regulation of the functional pulmonary circulation 235
Pulmonary transcapillar filtration 236
The pleural fluid 237

BLOOD TRANSPORT OF RESPIRATORY GASES 237

Oxygen transport 237
Transport of physically dissolved O_2 238
Combined O_2 transport 238
Blood transport of carbon dioxide 241
Respiratory gas transport during exercise 243

CONTROL OF RESPIRATION 243

Medullo-pontin control of respiration 243
Respiratory centers of pons of Varolio and medulla. Neurogenic reflexes 244
Supra-pontin neurogenic control of respiration 245
Receptors involved in neurogenic respiratory reflexes 246
Chemoreceptor control of respiration 246
Chemoreceptors 246

GAS EXCHANGE AND GAS TRANSPORT IN FETUS AND NEW-BORN 248

The fetal and maternal arrangement of blood vessels and the efficiency of gasexchange 248
Fetal circulation and its effects on gas composition of the blood 249
High affinity for oxygen of fetal hemoglobin 250
Lung development in fetus 251
Changes in respiratory function at the time of birth or shortly thereafter 252

PURRING 252

NONRESPIRATORY FUNCTIONS OF THE RESPIRATORY SYSTEM 253

The filter function of the pulmonry circulation 253
Respiratory clearance and infectious defense 253
Metabolic functions 254
Antitoxic functions 254
Other nonrespiratory functions 254

AVIAN RESPIRATION 255

The respiratory apparatus of birds 255
Air sacs 256
Lungs of birds 256

Scanned with OKEN Scanner

Mechanics of respiration 257
Respiratory cycle 257
Pulmonary ventilation 257
Gas exchanges between blood capillaries and air capillaries 258
Respiratory gas transport 258
Nonrespiratory functions of the respiratory system in birds 258

Chapter 6
DIGESTIVE SYSTEM 259

REGULATION OF GASTROINTESTINAL FUNCTION 259

Intrinsic innervation of the gut 259
Extrinsic innervation of the gut 261
The gastrointestinal intrinsic endocrine system 261
Main gastrointestinal regulatory peptides 262

GASTROINTESTINAL MOTILITY 264

Electrical activity of the gut smooth muscle 265
The action potential of the gut smooth muscle 265
Prehension, mastication and deglutition 267
Gastric motility 269
Control of gastric movements 270
Regulation of the gastric emptying 270
Vomiting 271
Motility of the small intestine 271
Intestinal reflexes 273
Role of ileocecal sphincter 273
Regulation of the intestinal motility 273
Motility of the colon 274
Particularities of the colon motility in carnivores 275

DEFECATION 275

SECRETIONS OF THE DIGESTIVE TRACT 276

Salivay secretion 276
Saliva: physical proprieties, composition and functions 277
Saliva in ruminants 278
Mechanism of salivary secretion 278
Innervation of salivary glands 278
Control of saliva secretion 279
Gastric juice 280
Gastric mucosa 280
Mechanism of gastric acid secretion 282
Control of gastric acid secretion 283
Secretion of gastric enzymes 283
Composition and properties of gastric juice 283
Control of gastric juice secretion 285
Pancreatic juice 287
Properties and composition of pancreatic juice 288
Control of pancreatic juice secretion 289
Biliary secretion 290
Properties and composition of the bile 290
Secretion mechanism 291
Biliary pigments 291
Biliary acids 292
Control of bile secretion 292
Filling and evacuation of the gallbladder 293
Bile functions 294
Roles of gallbladder 294
Intestinal secretion 295
Intestinal glands 295
Properties and composition of intestinal secretion 295
Control of intestinal secretion 296

Scanned with OKEN Scanner

FUNCTIONS OF THE LIVER 296
NONFERMENTATIVE DIGESTION AND ABSORPTION 297
Overview on the small intestine mucosa 297
Digestion 298
Digestion of carbohydrates 299
Digestion of proteins 299
Enzymatic system of membrane digestion 301
Intestinal absorption 301
Absorption of glucose 302
Absorption of peptides and aminoacids 304
Absorption of electrolytes 304
Absorption of water 307
Intestinal secretion of water and electrolytes 307
Secretion of electrolytes by the glands of Lieberkühn 307
Movement of water and electrolytes between lateral spaces and capillaries 308
Adjuvant factors of hepatic portal circulation 309
Role of gastrointestinale blood circulation in water absorption 309
Digestion and absorption of fats 310
Fat absorption 311
Growing and development of the intestinal epithelium 312
Digestion in new-born 312
FERMENTATIVE DIGESTION 313
Microbian fermentative echosystem of the forestomach 313
Cooperation relationship between fermentative species 313
Substrates and products of fermentative digestion 314
Fermentative digestion of carbohidrates in forestomach 315
Importance of volatile fatty acids for the host animal 316
Fermentative digestion of proteins in forestomach 316
Effect of protein/carbohidrates balance on the metabolic equilibrium of the rumen microbionts 317
Utilization of the nonproteic nitrogen sources and inorganic sulphur by the microorganisms of the rumen 318
Vitamin synthesis by the ruminal flora 319
Physiology of the rumen 319
Conditions of maintenance of the rumen environment 319
Physical stratification of the rumen content 320
Reticulorumen motility 320
Control of reticulorumen motility 323
Physiology of the omasum 324
Mechanism of volatile fatty acid absorption 324
Onthogenetic forestomach development 326
Development of the forestomach epithelium 326
Forestomach populating by saprophyt microflora and microfauna 327
Esophagian groove 327
HORSE LARGE HINDGUT FUNCTION 327
Types of fermentative substrates 327
Conditions of maintenance of the large hindgut environment 328
Anatomo-functional organization of the large hindgut 328
Motility 328
pH regulation 330
DIGESTION IN RABBIT: COPROPHAGY 330
DIGESTION IN POULTRY 331
Prehension, mastication and deglutition 331
Physiology of the crop 331
Motility of the crop 332
Role of the crop 333
Particularities of the stomach functions 333
Avian gastric motility 333
Particularities of gastric digestion 334
Digestion in the intestine 334
Digestion in ceca 335
Defecation 335

Scanned with OKEN Scanner

Chapter 7
ENERGY HOMEOSTASY, METABOLISM AND TERMOREGULATION 337

ENERGY HOMEOSTASY AND NUTRIENT UTILIZATION 337

Energy homeostasy and nutrient utilization during the absorptive phase 337
Metabolism of carbohidrates 338
Metabolism of aminoacids 339
Metabolism of lipids 342
Energy homeostasy and nutrient utilization during the postabsorptive phase 344
Hepatic postabsorptive glucose synthesis 344
Main metabolic activity of the muskle during postabsorptive phase 345
Main metabolic activity of the adipous tissue during postabsorptive phase 346
Nutrient utilization during prolonged periods of energy malnutrition or complete food deprivation 346
Ketone bodies 347
Growth hormone and peripheral utilization of the ketone bodies and fatty acids 348
Metabolic fuels 348

WATER METABOLISM 349

Water balance 349
Water requirements 349
Regulation of water metabolism 350

METABOLISM OF MINERALS 350

Iron 350
Calcium 350
Absorption 350
Distribution in the body 351
Roles 351
Regulation of metabolism 351
Major defficiency clinical symptoms 352
Phosphorus 352

METABOLISM AND FUNCTIONS OF VITAMINS 352

General properties of the vitamins 352
Vitamin requirements 353
Factors of variation of vitamin requirements 353
Vitamin A and carotenes 354
Vitamin E 357
Vitamin D 359
Vitamin K 360
Vitamin C 361
Vitamin P 362
Vitamins of group B 362
Thyamine 363
Riboflavin 364
Niacin 364
Pantothenic acid 365
Pyridoxine 365
Biotin 366
Folic acid 367
Cobalamin 368

ENERGY METABOLISM 370

Determination of energy metabolism; respiratory quotient 370
Caloric quotient of the oxygen 371
Specific consumption of oxygen 372
Metabolic levels 372

TERMOREGULATION 373

Environment-body heat exchanges 374
Radiation 374
Conduction 375
Convection 376
Evaporation 376

Scanned with OKEN Scanner

Particularities of body heat exchanges in various species of animals 377
Thermogenesis 377
Heat transfer in the body 378
Central body temperature 379
Body temperature regulation 379
Nervous control of the body temperature 379
Integrated response of the animal body to environmental heat variations 381

Chapter 8
EXCRETORY SYSTEM 383

FUNCTIONAL ANATOMY OF THE KIDNEY 383

The nefron: overview 384
Renal glomerulus: functional organization 384
Nefronal tubul: functional organization 386
Renal vasculature: peritubular capillaries and vasa recta 388
Features of blood suppling 388

GLOMERULAR FILTRATION 389

Factors influencing glomerular filtration 390
Net filtration pressure 390
Available filtration area 390
Permeabily of the filtration barrier 391
Renal blood flow 391
Filtration fraction 392
Glomerular (ultra)filtrate 392
Measurement of glomerular filtration rate; renal clearance 392
Intrinsic and extrinsic factors which influence glomerular filtration rate 393
Renin-angyotensin-aldosteron system 394
Myogenic reflex and tubulo-glomerular feedback 394
Regulation of glomerular filtration rate by systemic mechanisms 394

TUBULAR REABSORPTION AND SECRETION 395

Evaluation of tubular function 395
Pathways of tubular transport 396
Mechanisms of tubular transport 396
Tubular reabsorption of salts and water 398
Distal tubular reabsorption 401
Secretory function of the proximal tubule 402
Functions of the collecting duct 402
The renal threshold 403

ROLE OF KIDNEYS IN REGULATION OF HYRO-MINERAL BALANCE 404

Role of proximal tubule in water balance 404
Role of urine concentrating/dilution system in water balance 404
Mechanism of elaboration of a dilute urine 406
Mechanism of elaboration of a concentrated urine; role of ADH 407

ROLE OF THE KIDNEYS IN REGULATION OF ACID BASE BALANCE 408

Transportors of H^+ in renal tubules 408
Buffer systems of tubular fluid 409
H^+ secretion and HCO_3^- absorption by the proximale tubule 409
The final urine pH; role of collecting duct 410
H^+ secretion by collecting duct in case of acidosis 410
HCO_3^- secretion by collecting duct in case of alkalosis 411

FATE OF NH_2 GROUP IN ANIMAL BODY 411

Urea synthesis in animal body; ornytin cycle 412

PHISIOLOGY OF URETERS AND URINARY BLADDER; MICTURITION 412

Transport of urine by ureters 412
Filling of urinary bladder 413
Innervation of urinary bladder 413

Scanned with OKEN Scanner

Micturition reflexe 414
Organoleptic properties and composition of urine 414

AVIAN RENAL PHYSIOLOGY 416

Anatomical features of the kidneys 416
Mechanisms of urine synthesis 416
Uric acid synthesis and excretion 417

Chapter 9
LOCOMOTORY SYSTEM 419

BONE PHYSIOLOGY 419

Functional organization of the bone 419
Bone composition 421
Types of ossification 421
Growth of long bones 421
Functions of the bone 422
Bone remodeling 422

ELEMENTS OF JOINT PHYSIOLOGY 423

Joint surface lubrication 424

PHYSOLOGY OF SKELETAL MUSCLE 424

Functional organization of the skeletal muscle 425
Functional organization of the skeletal striated fiber 425
Myofibrillar proteins 426
Functional properties of the skeletal muscle 428
Elasticity 428
Excitability 428
Tonus 428
Electric permeability and polarity 429
Contractility 429
Innervation of the skeletal muscle 429
Sensitive innervation; neuromuscular spindle and the Golgi tendon organ 429
Motor innervation 430
Lower motor neurons and upper motor neurons 431
Neuromuscular junction 431
Factors affecting neuromuscular transmission 432
Excitation-contraction coupling mechanism 433
Molecular mechanisms of muscle contration 434
The crossbridge cycle 434
Roles of ATP 435
Energy of muskle contration 435
Deactivation (relaxation) of the muscle 436
Muskle fatigability 436
Types of contractile responses 437
Physical phenomena in muskle contraction 438
Muscle heat production 438

STANDING AND DYNAMICS OF THE ANIMAL BODY 439

Standing 439
Dynamics of the animal body 439
Horse passages 439
Jumping 442

Chapter 10
SYSTEM ENDOCRINE 445

GENERALITIES 445

Common and distinctive features of endocrine and nervous systems 445
Chemical agent messengers of endocrine and nervous systems 445
Integrated neuro-endocrine control of physiological processes 447
Synthesis of hormones 447
Blood transport of proteic hormones 449

Scanned with OKEN Scanner

Blood transport of steroid and thyroid iodinated hormones 449
Cascade effect of hormonal activity 449
Hormone-cell interaction 450
Cell response to hormone-cell interaction 450
Catabolism of hormones 451
Peripheral conversion of hormones 451
Mechanisms of hormone regulation 452

HYPOTHALAMUS 453

Functional anatomy and hormones 453
Hypothalamic regulation mechanisms 454
Hipotalamus-pituitary venous port system 455

PITUITARY GLAND 455

The posterior pituitary 456
Vasopresin 456
The anterior pituitary 457
Growth hormone 459
Adrenocorticotropic hormone 460
Lipotropic hormone 461
Thyroid-stimulating hormone 461
Melanocyte-stimulating hormone 462

THYROID GLAND AND THE IODINATED THYROID HORMONES 462

Synthesis 463
Storage 463
Releasing mechanism 464
Blood transport 464
Metabolism 465
Mechanism of action 465
Biological effects 465
Regulation 467

ADRENAL GLANDS – OVERVIEW 469

ADRENAL CORTEX 469

Biosynthesis of corticosteroid hormones 469
Role of ACTH 469
Blood transport of corticosteroids 470
Metabolism and excretion of corticosteroids 471
Glucocorticoid hormones 471
Biological actions of glucocorticoids 471
Regulation of synthesis 471
Clinical features of cortisol deficiency/excess: Addison and Cushing syndroms 474
Mineralocorticoids 475
Biological actions of mineralocorticoids 476
Extrarenal effects of aldosterone 476
Control of secretion 477
Hyper- and hypoaldosteronism 478
Androgen secretion by the adrenal cortex 478

ADRENAL MEDULLA 479

Biosynthesis of the catecholamines 479
Roles of the catecholamines 480
Medullar vs. cortical adrenal actions 482
Regulation of the medullary adrenal function 482

THE ENDOCRINE PANCREAS 482

Structure, synthesis and metabolism of insulin 483
Mechanism of insulin action 484
Biological actions of insulin 484
Regulation of insulin secretion 486
Role of insulin-glucagon ratio in regulating of the blood glucose concentration 486
Insulin deficiency 486
Glucagon 487
Structure, synthesis and metabolism of glucagon 487

Scanned with OKEN Scanner

The mechanism of glucagon action 487
Biological actions of glucagon 487
Control of glucagon secretion 488
Somatostatin 488
Pancreatic polipeptide 489

VITAMIN D 489

PARATHYROID GLANDS 491

CALCITONIN 492

PINEAL GLAND (EPIPHYSIS CEREBRI) 493

Functional organisation of the pineal gland 493
Mechanism of melatonin secretion 494
Melatonin synthesis 494
Biological effects of melatonin 494
Phylogeny 495
Mithology 495

RENAL HORMONE SECRETION 495

Renin 495
Erythropoietin 496
Vitamin D activation 496

THYMUS 496

Chapter 11
REPRODUCTION AND LACTATION (*Nicolae Dojană, Alexandru Şonea*) 499

ENDOCRINOLOGY OF REPRODUCTION 499

Hypothalamo-pituitary control of reproduction 499
Pituitary gonadotropins 500
Follicle-stimulating hormone 502
Luteinizing hormone 502
Control of gonadotropin secretion 503
Prolactin 504
Oxytocin 505
Hormones of placenta 505
Pregnant mare serum gonadotropin (PMSG) 506
Human chorionic gonadotropin (hCG) 506
Placental lactogen 507
Protein B 507
Hormones of gonades 507
Testosteron 507
Estrogens 508
Progesterone 509
Relaxin 510
Inhibin 510
Prostaglandins 510

MALE REPRODUCTIVE SYSTEM 511

Functional anatomy 511
Testis 511
Epididimys 514
Ductus deferens 514
Accessory sex glands of the male reproductive tract 515
Penis 516
Spermatogenesis 516
Spermatocytogenesis 516
Spermiogenesis 517
Spermatogenic cycle and spermatogenic wave 519
Control of spermatogenesis 520
Maturation of spermatozoa in the epididimys 520
Sperm morphology 521
Sperm motility 521
Semen composition 522

Scanned with OKEN Scanner

Sperm transport in the female tract: mechanisms 523
Capacitation of spermatozoa 524
Survival of spermatozoa 525
Sexual reflexes of the male 526
Erection 526
Mount and intromission 526
Emission and ejaculation 526

FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM 527

Functional anatomy 527
Ovary 527
Oviduct 530
Uterus 531
Cervix uteri and cervical mucus 532
Vagina 533
Puberty 533
Reproductive cycles 534
Ovarian cycle 535
Estrous cycle 535
Menstrual cycle 537
Oogenesis 538
Proliferation of oogonia 539
Growth of oocytes 539
Maturation of oocytes 540
The ovum 540
Morphology 540
Aging and life span 541
Folliculogenesis 541
Follicle growth 541
Control of folliculogenesis 542
Ovulation 543
Mechanisms of ovulation 543
Corpus luteum 545
Development 545
Regression 546
Corpus luteum verum 547
Lenght of the secretory activity of the corpus luteum verum 547
Sperm distribution in the female reproductive tract 548
Transport of the ovum 548

FERTILIZATION, CLEAVAGE AND IMPLANTATION 549

Fertilization 549
Cleavage 553
Implantation 553
Maternal recognition of pregnancy 555
Gastrulation and organogenesis 557

PHYSIOLOGY OF PLACENTA 557

Classification of placenta 557
Functions of placenta 559
Nutrition of the conceptus 559

GESTATION AND PARTURITION 560

Hormonal features of gestation 560
Stagies of conceptus development 562
Hormones involved in preparing, initiation and development of the labor 562
Signs of approaching of parturition 563
Stages of delivery 563
Elimination of lochia 564
Puerperium 564

REPRODUCTION IN POULTRY 565

The egg: functional anatomy and the role of components 565
Ovary in poultry 566

Scanned with OKEN Scanner

Folliculogenesis and ovogenesis 566
Ovarian follicles 567
Mechanisms of ovulation 567
The oviduct 569
Ovulatory cycle 571
Molting 571
Hatching 572
The male genital apparatus 572

LACTATION 573

Functional anatomy of the mamary gland 573
Mamogenesis 574
Lactogenesis 574
Galactopoiesis 577
Milk ejection 577
Milk composition 578
Fats 578
Carbohydrates 579
Proteins 579
Vitamins 579
Minerals 579
Colostrum 579

PLATES 581

BIBLIOGRAPHY 591

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

Fiziologia animalelor este o ramură a biologiei aflată în continuă procesualitate. Permanent sunt lămurite unele dispute apărând altele, sunt aduse în discuție puncte noi de vedere, explicațiile detaliate ale fenomenelor fiziologice ating deseori nivel celular, nivel subcelular sau nivel biochimic. În acest context a fost elaborat „Tratatul de fiziologia animalelor de fermă", *carte ce analizează principiile funcționării principalelor sisteme ale organismului animal. Lucrarea este focalizată pe animalele de fermă: calul, vaca, oaia, capra și porcul. De ce animale de fermă? În principal, datorită rolului economic al speciilor incluse curent în acest grup. Fără îndoială că lucrarea prezintă și particularități fiziologice ale altor specii de animale de importanță economică, păsări domestice, în special. Pentru comparație sunt incluse și numeroase date privitoare la fiziologia animalelor de laborator și a celor de companie.*

Tratatul se bazează pe cele mai noi date din literatura de specialitate. Majoritatea capitolelor sunt atribuite câte unuia din marile sisteme ale organismului animal. A fost inclus un set de imagini color privitor la morfologia elementelor figurate sanguine aparținând speciilor de fermă, de laborator sau de companie. Un capitol special a fost atribuit bazelor fiziologice ale sistemului imunitar. Sistemele cardiovascular și respirator conțin și particularități ale circulației și respirației la fetus și nou-născut. Un alt element nou al acestei cărți este includerea unei serii de date privitoare la statutul de glandă endocrină al timusului și al rinichiului, cel de hormon al vitaminei D și date despre homeostazia energetică.

Un număr mare de figuri originale focalizează atenția cititorului asupra punctelor cele mai „active" ale procesului fiziologic descris, completând explicațiile teoretice. Un text bogat, tabele, scheme și o serie de înregistrări grafice originale se constituie într-un conținut informațional unitar ce ajută cititorul să pătrundă în complexitatea acestui captivant univers care este corpul animal. Nu am intenționat întocmirea unei bibliografii detaliate, dar la sfârșitul cărții este listat un număr de lucrări selectate.

Această lucrare se adresează în principal cercetătorilor, practicienilor și cadrelor didactice, în egală măsură veterinari, biologi sau zootehniști.

În final, doresc să îmi exprim intenția de a îmbunătăți forma și conținutul „Fiziologiei animalelor de fermă", *într-o nouă provocare profesională pentru mine.*

București, 27 august 2009

Prof. univ. Dr. Nicolae DOJANĂ
Titularul Disciplinei de Fiziologie animală,
Facultatea de Medicină Veterinară din București

Scanned with OKEN Scanner

PREFACE

Animal physiology is a biological branch in a continuous process. Disputes permanently arise while others cease. New points of view are posed for discussion, and the the detalied explanations of physiological phenomena often reach cell, subcell, and even biochemical levels. From this context it was elaborated the "Treatise of Physiology of farm animals", *which analyses the function principles of the main animal organism systems. The Treatise focuses on farm animals: horses, cows, sheep, goats, and pigs. Why farm animals? Mainly because of the economic role of the species included in this group. Without a doubt, the book also presents the physiological particularities of other animal species of economic importance, especially poultry. For means of comparison, numerous amounts of data concerning the physiology of laboratory animals and pets are included.*

"Treatise of Physiology of farm animals" *relies on the latest data from literature. The majority of chapters are assigned to one of each of large systems of the animal organism. Also included is a set of colour pictures concerning the morphology of the blood cells belonging to the farm, laboratory and pet species. A special chapter was assigned to the physiological bases of the immune system. Cardiovascular and respiratory systems also include circulatory and respiratory particularities in the foetus and new-born. Another new element of this book is the inclusion of a lot of data concerning the status of the endocrine gland of the tymus and kidney, the vitamin D hormone, and energetic homeostasy.*

In the designing and realization of the iconography, the continuous tendency thoughout the book was to symplify the means of expression. A large number of original figures, with added colour, focus the reader's attention upon the most "active" points of the described physiological process, completing the theoretical explanations. A rich text, along with tables, simple sketches, and a lot of original graphic registrations constitute themselves in a unitary informational content which helps the reader to spread and understand the complexity of the captivating universe that is the animal body. No attempt was made to provide a detalied bibliography, but a number of selected papers are listed at the end of the book.

This work is intended principally for researchers, surgeons and teachers, as well as veterinarians, biologists and zootechnists.

I wish finally to express my intention to improve the appearance and content of "Physiology of farm animals" *in, what is for me, a new professional chalenge.*

Bucharest August, 27th, 2009,

Nicolae DOJANĂ, DVM, PHD,
University Professor,
Chief of Department of Animal physiology,
Faculty of veterinary medicine of Bucharest

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

sau despre

Evoluția pre- și postdecembristă a Fiziologiei în cadrul Facultății de Medicină Veterinară din București

Evoluția Fiziologiei ca disciplină în cadrul facultății noastre este indisolubil și indiscutabil legată de destinele celor care și-au închinat acesteia întreaga sau cea mai mare parte din viață. Nu ne-am propus evaluarea întregului parcurs al Disciplinei. Apariția și evoluția ei se pierd în negura timpurilor, pornind de la D. Preotescu, Al. Locusteanu, D. Călugăreanu și continuând cu I. Athanasiu și Gh. Nichita. Am încercat să facem o succintă evaluare pe baza mărturiilor celor aflați în viață, convinși de faptul că relatarea direct de către surse a faptelor este cea mai veridică. În acest sens ne-am circumscris perioadei pe care acești oameni au parcurs-o. Evident am pornit de la principiul conform căruia viața Disciplinei se confundă cu a celor care au făcut parte din ea. De aceea am procedat la inserarea CV-urilor acestora așa cum ne-au fost furnizate. Cititorul va fi surprins în primul rând de modestia cu care cei solicitați și-au prezentat activitatea, deși unii dintre ei și-au închinat întreaga viață profesionlă exclusiv acestei discipline. Din CV-urile sau prezentările lor lipsesc interminabilele și exhaustivele liste de lucrări științifice. Astfel, într-o primă etapă sunt prezentate evenimentele derulate cronologic în perioada pre- și postdecembristă până la momentul actual, așa cum au fost ele percepute de subsemnatul, ca unul a cărui activitate s-a derulat zi de zi în această Discipină, nediluată de predarea la alte facultăți sau de activitatea în alte instituții. În cea de-a doua parte a acestui material sunt prezentate CV-urile prof. C.C. Parhon (furnizat de d-l Gh. Sălăgeanu), al d-nei Georgeta Petcu, d-lui N. Stăncioiu și d-lui Gh. Sălăgeanu, în formele în care acestea ne-au fost prezentate, acoperind astfel o perioadă cuprinsă între 1948 și 1989. În altă ordine de idei, lucrarea reprezintă și o oarecare reparație pentru cei care nu au avut șansa de a fi titulari de disciplină. În finalul acestei lucrări sunt prezentate CV-urile subsemnatului și ale șef lucr. dr. Iuliana Codreanu, reprezentanții Disciplinei la momentul actual.

1986–1988

La începutul anului universitar 1986–1987 colectivul disciplinei era reprezentat doar de d-l șef lucr. Dr. Gheorghe Sălăgeanu și laboranta sa, d-na Veronica Palamaru.

În 1986 încep formalitățile anagajării unui nou cadru didactic în persoana medicului veterinar Nicolae Dojană. Formalitățile de angajare se încheie cu numirea acestuia pe postul de asistent titular începând cu anul universitar 1987–1988.

Anii universitari 1987–1988 și 1988–1989 se derulează prin activitatea a două cadre didactice: șef lucr. dr. Gh. Sălăgeanu și asist. N. Dojană.

Disciplina beneficia de trei ore curs și trei ore de laborator distribuite pe două semestre, în cadrul anului II de studiu. Pe atunci, facultatea noastră era doar secție de Medicină Veterinară în cadrul Facultății de Medicină Veterinară și Zootehnie, al cărei decan era conf. Dr. H. Răducănescu.

Activitatea Disciplinei se desfășura într-una din clădirile I.C.V.B. Pasteur (Strada Giulești) unde fusese transferată de către conducerea de partid a acelei vremi, în cursul anului universitar 1986–1987.

În anul univ. 1988–1989 este angajată prin concurs d-na dr. Elisabeta Chiciudean, medic veterinar, care după nici un an renunță la post.

1989

În vara anului 1989 își face apariția în Disciplină șef lucr. Dr. Nicolae Constantin, provenind de la Facultatea de Zootehnie, înlocuindu-l pe d-l șef lucr. Dr. Gh. Sălăgeanu, propus pentru pensionare. După doar câteva luni de predare, acesta este vehement contestat de studenți în zilele Revoluției din Decembrie 1989, dar reușește să se mențină la Catedră.

Scanned with OKEN Scanner

1990–2000

În 1990 încep schimbările ocazionate de răsturnarea regimului comunist. Cele două secţii, de Medicină Veterinară şi Zootehnie, redevin facultăţi de sine stătătoare. Se scot noi posturi la concurs. Voit sau ne-voit (accidentat) în perioada de înscriere la concurs, d-l Dr. Gh. Sălăgeanu nu contracandidează la niciunul din posturile scoase la concurs în cadrul disciplinei de Fiziologie, deşi noua legislaţie îi permitea. Astfel, Dr. N. Constantin devine în scurt timp conferenţiar, profesor şi conducător de doctoranzi.

În vara anului 1990, Disciplina este readusă de la I.C.V.B. Pasteur la Institutul Agronomic Nicolae Bălcescu (I.A.N.B.), în spaţiile Fiziologiei Facultăţii de Zootehnie. În aceleaşi spaţii îşi desfăşurau activitatea de laborator de Fiziologie atât studenţii Facultăţii de Medicină Veterinară cât şi cei ai Facultăţii de Zootehnie. Majoritatea inventarului Disciplinei rămâne însă depozitată în subsolul clădirii C.I.O.S. a I.A.N.B.[1]

Încep lucrările de restaurare a clădirii Facultăţii de Medicină Veterinară din Splaiul Independenţei 105.

Sunt realizate unele demonstraţii filmate de Fiziologia digestiei şi Fiziologia sistemului excretor care sunt introduse ca material didactic în programa studenţilor.

În facultate se înfiinţează colegiile de „Igienă şi laborator veterinar" şi de „Farmacie", prilej efemer de creare a noi posturi şi posibilităţi de promovare.

În această perioadă sunt angajaţi prin concurs dr. Bogdan Dumitrică, dr. Gabriel Cotor şi dr. Dan Voicu. Puţin mai târziu sunt angajate, tot prin concurs, alte două cadre, medici veterinari: dr. Iuliana Codreanu şi dr. Liliana Stoica, la care s-au adăugat mai târziu dr. Petronela Burlacu (căsătorită Roşu) şi dr. Marian Ghiţă. Aceste angajări megalomane s-au dovedit a fi nefaste. Colectivul fiind supranumerar, s-a creat o criză a normelor de predare, forţând pe unii dintre colegi să se transfere la alte discipline: dr. Petronela Roşu la Anatomie, iar dr. Liliana Stoica la Nutriţie. Alţi colegi au fost nevoiţi să plece definitiv din învăţământ: dr. B. Dumitrică a emigrat în S.U.A., iar dr. D. Voicu s-a privatizat.

2001–2004

2002: decanii Facultăţilor de Medicină Veterinară şi, respectiv, Zootehnie, renunţă la serviciile didactice reciproce şi îşi retrag studenţii în spaţiile proprii. Prin urmare, Fiziologia de la Zootehnie iese din statul Medicinei Veterinare.

2002: începând cu anul universitar 2002–2003, conform deciziei prof. Dr. Victor Crivineanu în calitate de decan are loc redistribuirea normei de curs de la Fiziologia facultăţii de Medicină veterinară celor de acum doi profesori titulari la aceeaşi Disciplină: Dr. N. Dojană şi Dr. N. Constantin.

Desfiinţarea celor două colegii, de „Igienă şi laborator veterinar" şi de „Farmacie", creează o nouă criză de norme, două din cadrele didactice ale Disciplinei, şef lucr. Dr. G. Cotor şi şef lucr. Dr. Iuliana Codreanu, rămânând fără normă de predare. Cu toată această criză, începând cu anul 2003, titularul ajuns la vârsta legală a pensionării face cerere de prelungire a menţinerii în activitate. Cererea îi este aprobată timp de trei ani consecutivi, fapt pe care nu l-a putut aprecia ca atare.

2005–2009

În 2005, prof. N. Dojană este numit şef (responsabil) al Disciplinei de Fiziologie.

Începe reabilitarea Disciplinei de Fiziologie : de la zugrăvirea pereţilor, montarea de gresie, înlocuirea mobilierului dărăpănat şi achiziţia de aparatură până la modernizarea procesului de predare[2].

Marea majoritate a achiziţiilor s-au realizat cu fonduri obţinute prin accesarea diferitelor programe de către N. Dojană şi colaboratori. Printre achiziţiile acestei perioade se numără: Poligraf „Lafayette", Electrocardiograf „Nikhon Kohden", Kimograf „Harward", Sistem achiziţie date „Ugo Basile" (miograf electronic), Monitor funcţii vitale „Nikhon Kohden", cuşti moderne pentru cazare animale de laborator, microscoape de laborator, termostate, glucometre, balanţe, spirometre etc. Achiziţionarea acestor aparate a permis saltul calitativ la înregistrarea digitală a unor parametri şi funcţii: presiune arterială, pneumogramă, puls, miogramă, EKG etc.

---

[1] Drumul Disciplinei de Fiziologie era însă deabia la început: de la Facultatea de Zootehnie a fost mutată, în nerăbdarea de a se reveni în locaţia Splai, într-una din barăcile organizării de şantier din vechiul capus al Facultăţii. Când lucrările de restaurare a clădirii principale au fost gata, o parte din inventar şi activitatea didactică au fost transferate în clădirea principală, pe vechea locaţie. Disciplina a ajuns în pavilionul Preclinici, unde funcţionează la momentul actual, abia după încă vreo câţiva ani.

[2] Într-o aşa-zisă „Istorie" a Fiziologiei, prof. N. Constantin îşi exprimă indignarea pentru faptul că a fost pensionat dar nu suflă o vorbă despre starea deplorabilă în care a lăsat Disciplina.

Scanned with OKEN Scanner

După 2006, anual au fost asigurate cursuri şi caiete de lucrări practice fiecărei serii de studenţi. În cadrul lucrărilor practice au fost introduse lucrări noi, de etologie şi endocrinologie. La modernizarea procesului de învăţământ se adaugă realizarea unui laborator de fiziologie virtuală, dotat cu aparatură şi programe proprii, cum ar fi cel de „Fiziologia muşchilor striat şi neted" şi cel de „Fiziologia cordului" realizate de N. Dojană şi Iuliana Codreanu. Interfaţa, instrucţiunile de lucru şi comentariile acestor programe sunt bilingve, engleză şi română. De asemenea, au fost realizate filme noi de lucrări demonstrative sau au fost titrate filme demonstrative preluate de la colegii Facultăţii de Medicină Veterinară de la *Maison d'Alfort*, Franţa. Concomitent s-a trecut de la predarea clasică („dictare") la predarea liberă, cu sistem de proiecţie *Power Point*. Laboratoarele au luat un aspect modern şi civilizat, aşa după cum se poate observa din imaginile alăturate.

În 2008, conducerea facultăţii instalată la 04 martie 2008 reduce programa analitică a Disciplinei de la trei ore de curs şi trei ore de laborator la două ore de curs şi două ore de laborator în semestrul I de predare.

În 2009, este operată o nouă reducere a activităţii didactice a Disciplinei, pe semestrul II de predare (semestrul IV de studiu), constituind *per* total o reducere de 33% a întregii activităţi. Este scos din curricula Disciplinei capitolul de Etologie. Concomitent, colectivul de cadre didactice se reduce fiind reprezentat la momentul actual de titularul de curs prof. Dr. N. Dojană şi şef lucr. Dr. Iuliana Codreanu.

7 decembrie 2009 Nicolae Dojană

Diferite instantanee surprinzând activitatea studenţilor în laboratoarele didactice ale Disciplinei de Fiziologie în anul 2009.

Scanned with OKEN Scanner

Prof. univ. Dr. Constantin C. PARHON.

CONSTANTIN C. PARHON (1905–1989)[3]

A absolvit Facultatea de Medicină Veterinară din Bucureşti în anul 1930 şi a urmat cursurile Facultăţii de Ştiinţe din Bucureşti, secţia Fizică-Chimie între 1934 şi 1937.

Ca student, a efectuat stagii de pregătire în laboratorul de Biochimie al Spitalului Socola din Iaşi între 1924 şi 1926, laboratorul de Fiziologie al Facultăţii de Medicină Veterinară din Iaşi, condus de prof. V. Răşcanu în anii 1924–1926; laboratorul de Chimie analitică al Facultăţii de Farmacie din Bucureşti, condus de prof. Deleanu între anii 1926 şi 1927; laboratorul de Biochimie al Clinicii III – Medicală condus de prof. dr. Ionescu în anii 1927–1928 şi laboratorul de Fiziologie al Clinicii III – Medicală între anii 1928 şi 1929.

A efectuat stagii de specialitate la Institutul de Fiziologie din Berna condus de prof. Abelin în anii 1931–1932 şi în laboratorul de Fiziologie al Facultăţii de Medicină Veterinară din Bucureşti condus de prof. I. Niţescu în anii 1932–1935.

Această pregătire profesională l-a consacrat ca un veritabil cercetător experimentator în domeniul Fiziologiei şi Biochimiei clinice.

Până la numirea sa ca profesor de Fiziologie la Facultatea de Medicină Veterinară în anul 1948 a îndeplinit următoarele funcţii de specialitate:

1. Şef de laborator la Institutul clinico-medical condus de prof. D. Danielopolu, 1936–1942.
2. Asistent suplinitor (1942–1946) şi apoi asistent titular prin concurs (1946–1948) la catedra de Biologie generală a Facultăţii de Medicină din Bucureşti, condusă de prof. D. Combiescu.

Profesorul C.C. Parhon a fost titularul disciplinei de Fiziologie a Facultăţii de Medicină Veterinară din Bucureşti timp de 26 de ani, între 1948 şi 1974. A fost numit profesor titular al Disciplinei de Fiziologie, post vacantat după scoaterea din învăţământ de către dictatura comunistă a ilustrului urmaş al lui I. Athanasiu, prof. Gh. Nichita.

În perioada 1968–1970, profesorul Parhon a fost desemnat să predea şi cursul de Fiziologie de la Facultatea de Zootehnie, în urma decesului profesorului Gavrilescu.

Activitatea didactică

Numirea ca profesor titular a prof. C.C. Parhon în anul 1948 a coincis cu „reforma învăţământului" după modelul din Uniunea Sovietică, model care a influenţat planul de învăţământ al Facultăţii de Medicină Veterinară, întrucât s-a impus ca pregătirea specialiştilor în medicină veterinară să se facă în patru ani de studii.

Astfel, în timp ce înainte de reformă fiziologia se preda: în anul II funcţiile de nutriţie şi în anul III funcţiile de relaţie, dupa reformă s-a impus predarea fiziologiei într-un singur an, funcţiilor de relaţie acordându-li-se numai două săptămâni. Această constrângere i-a fost impusă proaspătului titular al disciplinei, menţinându-se ponderea mai mare a demonstraţiilor şi lucrărilor practice de fiziologie.

Cursul predat de profesorul Parhon avea la bază cea mai nouă bibliografie de fiziologie a animalelor domestice, pe care şi-a însuşit-o, predând studenţilor un curs sintetic dar uşor de urmărit.

Încă după primul an de predare, prof. Parhon a redactat sub formă de fascicole cursul de Fiziologie litografiat în două volume, apărut în anul 1955, pentru uzul studenţilor. În primul an, studenţii s-au pregătit folosindu-se de notiţe şi de cursurile litografiate ale profesorului Gh. Nichita.

A fost un profesor deosebit de delicat şi de apreciat de colectivul cu care lucra şi de către studenţi.

Cursul teoretic predat pentru instruirea studenţilor era ilustrat de experienţe demonstrative şi lucrări practice conduse de şeful de lucrări Ilie Popescu şi de urmaşii acestuia, Elena Bârză, Georgeta Petcu, N. Stăncioiu şi N. Constantin.

Pentru efectuarea experienţelor, prof. C.C. Parhon a contribuit la îmbogăţirea logisticii laboratorului chiar în condiţiile grele postbelice, prin achiziţionarea unui electrocardiograf, osciloscoape catodice şi electrokimografe moderne.

[3] Material pus la dispoziţie de dr. Gh. Sălăgeanu.

Scanned with OKEN Scanner

Profesorul Parhon a fost autorul primelor manuale de Fiziologie a animalelor domestice tipărite în 1960 la Editura Agrosilvică şi reeditate în 1967 la Editura Didactică şi Pedagogică. Aceste manuale se caracterizează printr-un conţinut ştiinţific îmbogăţit cu cele mai noi cuceriri ştiinţifice ale epocii şi printr-o claritate de invidiat, adevărate manuale de referinţă pentru alte publicaţii ulterioare.

În perioada 1968–1970 cursul de Fiziologie de la Facultatea de Medicină Veterinară a fost oferit şefei de lucrări Bârză Elena: profesorul Parhon, fire delicată, a cedat unei presiuni psihologice, el reţinând să predea cursul de Fiziologie de la Facultatea de Zootehnie, revenind în anul 1970. După pensionarea sa în 1972, rămânând coordonator cu titlul de profesor consultant al disciplinei, a delegat predarea cursului de Fiziologie al Facultăţii de Medicină Veterinară şefei de lucrări Georgeta Petcu, curs predat în anul şcolar 1972–1973, pentru ca în anul şcolar 1973–1974 prof. Parhon să revină la predare. De menţionat că pe perioada predării, Georgeta Petcu a fost supusă presiunii de denigrare din partea colegei de colectiv.

Activitatea didactică a Disciplinei în acest timp a fost ajutată de personalul auxiliar format din: Ulrich Gerhard-Paul, tehnician de mecanică fină în atelierul mecanic al disciplinei, tehnicianul Ganea Nicolae şi laborantele Corbu Zamfira şi Moldoveanu Ecaterina.

Dincolo de activitatea didactică şi de cercetare, prof. C.C. Parhon s-a evidenţiat şi ca un intelectual cu preocupări artistice. Calităţile artistice şi le-a cultivat şi perfecţionat în institute de artă din ţară şi străinătate (Elveţia). Ca artist plastic, a prezentat lucrări de valoare apreciate în expoziţii personale de pictură. De asemenea, a fost fondatorul Asociaţiei Artiştilor Fotografi şi a expus la expoziţii personale de artă fotografică.

GEORGETA PETCU

Conf. univ. (onorific) Dr. Georgeta PETCU.

S-a născut la 16 februarie 1929 în oraşul Brăila.

Studii:

– Liceul teoretic de fete din Brăila

– Facultatea de Medicina Veterinară Bucureşti, în perioada 1949–1954

– Doctoratul în Fiziologie sub conducerea prof. Dr. C.C. Parhon.

Activitatea didactică

De la absolvirea Facultăţii de Medicină Veterinară din anul 1954 şi până la pensionare, anul 1986, a lucrat la Facultatea de Medicină Veterinară Bucureşti, disciplina de Fiziologie animală.

A lucrat la început ca şef de laborator, efectuând pregătirile pentru lucrările de fiziologie cu profil biochimic, lucrări de metodă grafică pe broască şi demonstraţii ale diferitelor funcţii ale organismului animal – pe câine.

Ulterior a fost încadrată ca asistent universitar şi a condus grupe de studenţi în studierea funcţiilor organismului – pe broască.

În anul 1971, luna martie, a fost avansată prin concurs, ca şef de lucrări. În această funcţie a condus cercurile ştiinţifice studenţeşti precum şi lucrări de diplomă cu diverşi studenţi.

A lucrat cu Dr. Ilie Popescu – şef lucrări la acea dată, la trei filme didactice pentru studenţi.

A avut în general sarcina de a conduce grupe de studenţi la lucrările practice şi la demonstraţii.

După pensionarea prof. Dr. C.C. Parhon, a primit sarcina să ţină cursul la studenţi şi să îi examineze la sfârşitul anului.

Activitatea ştiinţifică

A realizat diferite lucrări ştiinţifice colaborând cu diferite institute şi cu diverşi specialişti în probleme de Fiziologie:

– Institutul de Endocrinologie, secţia de chimie, condusă de prof. Dr. Constanţa Milcu în probleme de Fiziologie;

– Institutul de Fiziologie „Filantropia" condus de prof. Dr. Benetatto, efectuând lucrări de Fiziologie comparată la om şi animale (acţiunea serotoninei asupra organismului);

Scanned with OKEN Scanner

– Institutul de Cercetări Fundulea – laboratorul de chimie: activitatea diferitelor extracte din furaje asupra organismului animal.

Împreună cu prof. Dr. C.C. Parhon şi cu Dr. Gingold de la Institutul de Hematologie, a efectuat diferite lucrări cu privire la leucemie, lucrări care au fost publicate şi apreciate în străinătate.

A lucrat cu Dr. Sălăgeanu Gh. la toate contractele disciplinei de Fiziologie, lucrările au fost prezentate la sesiunile ştiinţifice ale cadrelor didactice şi publicate în buletinele ştiinţifice din ţară.

A fost secretar ştiinţific pe catedră şi a coordonat acţiunea de inventar a disciplinei.

În ultima perioadă i s-a acordat gradul de conferenţiar (onorific).

Conf. univ. (onorific) Dr. Gh. SĂLĂGEANU.

GHEORGHE SĂLĂGEANU

S-a născut la 23 aprilie 1927 în comuna Brâncoveneşti, judeţul Mureş, într-o familie modestă de meseriaşi-agricultori.

Între 1933 şi 1939 a urmat şase clase la şcoala primară din comuna natală.

În 1939 a obţinut prin concurs o bursă pentru şcolarizare şi întreţinere gratuită în internat la Liceul Matei Basarab din Bucureşti.

În 1947 a absolvit cele opt clase liceale şi a promovat examenul de bacalaureat clasificat al doilea din 102 candidaţi.

Între 1947 şi 1952 a urmat cursurile Facultăţii de Medicină Veterinară din Bucureşti finalizate prin examenul de stat şi i s-a acordat diploma de medic veterinar.

În anii 1950–1952 pentru rezultate foarte bune la învăţătură i s-a acordat „bursa republicană".

În 1957 a fost admis ca doctorand, iar până în 1964 a susţinut examenele obligatorii şi a efectuat cercetările finalizate prin teza de doctorat cu tema „Contribuţii la studiul fiziopatologiei ocluziei intestinale la animale" susţinută în şedinţă publică în iunie, 1964.

Comisia Superioară de diplome a Ministerului Învăţământului i-a eliberat diploma de „Doctor în Medicină Veterinară" nr. 375 în aprilie 1965.

Activitatea didactică

A fost încadrat cadru didactic în anul 1951 când era student în anul V. În cei 38 ani de cadru didactic al Facultăţii de Medicină Veterinară a îndeplinit următoarele funcţii didactice:

– preparator la Disciplina de Anatomie în anul şcolar 1951–1952;
– asistent la disciplinele de Diagnostic Clinic (Semiologie) şi Patologie Medicală între anii 1952–1955;
– asistent la disciplina de Fiziopatologie în perioada 1955–1962;
– şef de lucrări la disciplina de Fiziopatologie între anii 1962–1974;
– titular al disciplinei de Fiziologie (cu gradul didactic de şef de lucrări-lector) în perioada 1974–1989.

Activitatea didactică în învăţământul particular în perioada 1990–1998

În calitate de titular al disciplinei de fiziologie a predat la Facultatea de zootehnie (particulară) organizată pe platforma Institutului pentru creşterea bovinelor de la Baloteşti, şi la Facultatea de Medicină Veterinară de la Universitatea Spiru Haret.

A predat ca titular al disciplinei de Fiziopatologie la Facultatea de Stomatologie din Universitatea Ecologică unde a redactat şi publicat cursul în 1994.

Pentru îndeplinirea acestei orientări se impunea asigurarea bazei materiale atât pentru predarea cursului cât şi pentru demonstrarea experimentală a mecanismelor funcţionale ale organismului.

Pentru asigurarea bazei materiale, dl. Sălăgeanu Gh., dotat cu simţ organizatoric şi o mare putere de muncă, a contribuit la conservarea şi modernizarea acesteia în vederea realizării experienţelor demonstrative în cadrul lucrărilor practice ale studenţilor.

Scanned with OKEN Scanner

Ca titular al disciplinei de Fiziologie a preluat baza materială realizată mai ales de profesorul Gheorghe Nichita de la firma Boulitte şi cea pentru investigarea metabolismului bazal, completată sub conducerea disciplinei de profesorul C. C. Parhon.

În perioada 1974–1985 a contribuit la completarea logisticii laboratoarelor de Fiziologie cu fotometre Spekol, microscoape binoculare şi electrokimograf Starling pentru înregistrările grafice ale funcţiilor diferitelor sisteme şi organe ale organismului animal. Totodată au fost achiziţionate şi electrokimografe Fleishig.

În 1980 a evitat privarea laboratorului de logistica necesară, când conducerea Institutului (condus de rector Tiberiu Mureşan) şi a facultăţii (condusă de Gavrilă Popa) au dispus să cedeze o parte din baza materială a laboratorului de Fiziologie din Facultatea de Medicină Veterinară pentru dotarea laboratorului de Fiziologie de la Facultatea de Zootehnie. Au fost cedate numai instalaţii aflate în dubluri.

În aceeaşi perioadă 1974–1985 titularul disciplinei bazat pe tratate de fiziologie din ţară, semnate de I. Baciu, M. Cotruţ, N. Crista şi colab., D. D. Manta, C. C. Parhon, şi din străinătate: J. Brüggemann şi colab., A. Kemeny, Ch. Keyser, E. Kolb, A. T. Phillipson, S. W. Phillis, Y. Ruckebush, P.D. Sturkie, M. I. Swenson, J. A. Vander şi colab. a contribuit la completarea cursului predat cu datele noi privind mecanismele funcţiilor organismelor.

În vederea pregătirii studenţilor a asigurat fascicole de curs dactilografiate şi multiplicate până la conturarea unui manual unic.

În vederea uniformizării conţinutului Fiziologiei celor patru Facultăţi de Medicină Veterinară din ţară, în 1982 a apărut la Editura Didactică şi Pedagogică manualul unic de „Fiziologie" având ca autori: Valer Pintea (coordonator), Mihai Cotruţ, Damaschin Manta şi Gh. Sălăgeanu, fiecare participând cu 25–26% din conţinutul cărţii.

Activitatea didactică la disciplina de Fiziologie

După solicitarea pensionării în 1972 la vârsta de 67 ani profesorul C.C. Parhon, în calitate de şef de catedră, a delegat în anul şcolar 1972–1973 pentru predarea cursului de Fiziologie pe şefa de lucrări dr. Georgeta Petcu. Nemulţumit de evoluţia activităţii didactice din acel an şcolar, profesorul Parhon revine la predarea cursului în anul şcolar 1973–1974 şi solicită Consiliului profesoral să rezolve încadrarea unei persoane de specialitate care să preia conducerea disciplinei de Fiziologie.

După încheierea anului şcolar, Consiliul profesoral a analizat activitatea didactică şi ştiinţifică a doctorului Gh. Sălăgeanu, şef de lucrări la disciplina de Fiziopatologie, cadru didactic al Facultăţii de Medicină Veterinară cu o vechime de 23 de ani. Consiliul profesoral a hotărât să încredinţeze predarea cursului de Fiziologie şi conducerea acesteia prin „chemarea" Dr. Gh. Sălăgeanu, doctor în Medicină Veterinară din anul 1965.

Ca urmare acestei hotărâri, în Statul de funcţiuni aprobat de Ministerul Învăţământului pentru anul şcolar 1974–1975, Dr. Gh. Sălăgeanu a fost încadrat ca titular al disciplinei de Fiziologie, având gradul didactic de lector (şef de lucrări).

Aceeaşi încadrare s-a menţinut între anii 1974–1989 (15 ani). Colectivul de Fiziologie la acea dată era alcătuit din: şef lucr. Dr. Gh. Sălăgeanu (titular), şef lucr. dr. Petcu Georgeta, şef lucr. Dr. N. Stăncioiu, asistent Dr. N. Constantin, tehnician mecanic Ulrich Emil, tehnician Ganea N., laborante Moldoveanu Ecaterina şi Corbu Zamfira. Laboratorul de Fiziologie dispunea la data respectivă de o bogată logistică abilitată de prof. Gh. Nichita, care satisfăcea cerinţele unei bune instruiri a studenţilor, dar se remarca o degradare morală şi depăşită semnificativ de progresul realizat în ţările dezvoltate întrucât a apărut o criză în acordarea sumelor necesare dotării învăţământului pentru alinierea la progresul ştiinţific. Din această cauză în intervalul de 15 ani nu s-au adăugat logisticii laboratorului decât două fotocolorimetre Spekol, trei microscoape IOR binoculare şi un electrokimograf Zimmermann.

În această perioadă s-au făcut repetate propuneri în colectivul de catedră şi în Consiliul profesoral de a fi promovat la un grad didactic superior. În acelaşi interval, în facultate s-a reuşit promovarea de la gradul de şef de lucrări la cel de conferenţiar doar pentru Ion Murgu şi Titus Blidaru la Catedra de Chirurgie şi pentru Iuliu Macarie la Anatomie patologică.

La prima oră de curs ţinută în amfiteatrul Riegler, profesorul C. C. Parhon, şef de catedră, l-a prezentat pe Dr. Gh. Sălăgeanu ca urmaş al său la conducearea disciplinei de Fiziologie cu o succintă caracterizare.

Scanned with OKEN Scanner

În activitatea de cadru didactic atât anterior anului 1974 cât şi ca titular al disciplinei de Fiziologie a fost un continuator neabătut al concepţiilor profesorului Ion Athanasiu şi al celor conţinute în „Introducerea" lui Claude Bernard privind rolul demonstrării experimentale a mecanismelor funcţionale ale organismului.

Dr. Gh. Sălăgeanu a scris capitolele: Mediul intern, Metabolismul, Termoreglarea şi Fiziologia excreţiei (în total 123 de pagini din 441 de pagini) în cadrul manualului unic de Fiziologie. Tot în această perioadă, şefii de lucrări Georgeta Petcu şi Nicolae Stăncioiu au publicat o nouă ediţie de „Lucrări practice şi demonstraţii de fiziologie".

Odată cu începerea construcţiei la „Casa Poporului", conducerea megalomană comunistă a lui N. Ceauşescu, a dispus în 1985 mutarea facultăţii din Splaiul Independenţei, cu acceptul servil al rectorului Institutului Agronomic „N. Bălcescu", C. Pintilie şi al decanului Facultăţii de Medicină Veterinară, H. Răducănescu, care încerca să convingă folosind expresia: „mutarea facultăţii se impune, fiind o comandă socială". Această decizie a avut consecinţe negative şi a perturbat mult activitatea didactică. Pentru disciplina de Fiziologie s-a stabilit mutarea în pavilionul de pe platforma Institutului Agronomic în care a funcţionat Laboratorul de control al seminţelor. Pentru această mutare, fără alt sprijin, titularul disciplinei şi cu ceilalţi membrii ai disciplinei, cadre didactice şi laboranţi[4], au realizat demontarea instalaţiilor laboratorului şi mutarea întregului inventar în spaţiul oferit. Sub supravegherea şi participarea directă a titularului disciplinei şi a colaboratorilor săi s-a reuşit amplasarea provizorie pentru crearea condiţiilor activităţii didactice a studenţilor în noul an şcolar 1985–1986.

Abia realizată această amplasare şi a apărut o nouă hotărâre de mutare pe platforma Institutului „Pasteur" într-un pavilion în care a funcţionat laboratorul de producere a vaccinurilor pentru suine. Parterul acestui pavilion a fost destinat disciplinelor de Fiziologie şi Farmacologie.

Fiziologiei i-au fost repartizate şapte încăperi subdimensionate pentru necesităţile activităţii didactice pentru grupe de câte 30 studenţi.

Nu s-au creat spaţii pentru animale de experienţă, nici pentru activitatea didactică, nici pentru cea de cercetare ştiinţifică. Pentru acestea s-a apelat la bunăvoinţa Institutului „Pasteur".

Pentru grija asigurării disciplinei cu cadre didactice cu perspective de dezvoltare, ţinând cont de apropierea pensionării şefei de lucrări Dr. Georgeta Petcu, au fost încadraţi dr. N. Dojană (1987) şi dr. Elisabeta Chiciudean (1988) în baza unor concursuri.

În septembrie 1989, la vârsta de doar 62 ani, a fost propus pentru pensionare, fiind înlocuit de Dr. N. Constantin. Pentru a evita pensionarea, s-a transferat în cercetare, la Institutul de Cercetare şi Producţie pentru Creşterea Taurinelor din Baloteşti, unde a fost încadrat ca şef de laborator. În perioada 1990–1998 a avut activitate didactică în învăţământul superior particular. A coordonat activitatea didactică a disciplinelor de Fiziologie de la Facultatea de Medicină Veterinară din cadrul Universităţii „Spiru Haret" (unde a fost înlocuit de acelaşi Dr. N. Constantin), din cadrul Universităţii Ecologice şi din Facultatea de Zootehnie de la Baloteşti la care a predat cursul împletit cu lucrările practice.

Specializări în ţară şi străinătate şi participări la manifestări ştiinţifice internaţionale:

– specializare un an în ţară fără scoatere din producţie la I.F.A. pentru utilizarea izotopilor radioactivi, şi în străinătate, în 1966, în străinătate obţinând certificatul de calificare;

– Facultatea de Medicină Veterinară din Budapesta, timp de o lună;

– Facultatea de Medicină Veterinară din Kosiče, Cehoslovacia, cu care ocazie a participat la Simpozionul „Zilele Fiziologiei" din Praga în 1976, o lună;

– a făcut parte din delegaţia ţării la Congresul Mondial de Medicină Veterinară din Moscova în anul 1979.

Activitatea ştiinţifică:

– în perioada 1952–1974 a comunicat şi publicat 84 articole de cercetare ştiinţifică;

– în perioada 1974–1989 a comunicat şi publicat 120 lucrări;

– în perioada 1990–2007 a publicat 198 lucrări.

[4] Cadre didactice: d-na şef lucr. Dr. Georgeta Petcu; d-na laborantă: Veronica Palamaru.

Scanned with OKEN Scanner

NICOLAE STĂNCIOIU

Conf. univ. Dr. Nicolae STĂNCIOIU.

Născut la 22 noiembrie 1933, în comuna Pociovalişstea, judeţul Gorj.

Studii:

– Absolvent al Facultăţii de Zootehnie, din Institutul de Zootehnie şi Medicină Veterinară, oraşul Harkow, Ucraina, în 1957; şi al Facultăţii de Chimie, secţia Biochimie, din Univesitatea Bucureşti, în 1971.

– Doctor în Agronomie, 1971.

Specializări:

– În 1958, a efectuat o specializare în tehnica însămânţărilor artificiale la animale, la „Institutul de însămânţări artificiale" din Berlin, Germania.

– În 1964 a urmat „Cursul de utilizare a izotopilor radioactivi", la „Institutul de Fizică atomică" de la Măgurele, şi la Universitatea Bucureşti.

Activitatea profesională:

– Între anii 1957 şi 1960 (doi ani) a funcţionat, ca inginer zootehnist şi ca medic veterinar, la „Centrul de reproducţie şi combaterea sterilităţii" la animale, cu sediul în Rucăr, Câmpulung Muscel, judeţul Argeş.

– Între anii 1960 şi 2000 (40 ani), a lucrat, în calitate de cadru didactic, la disciplina de Fiziologie animală din Facultatea de Medicină Veterinară a U.S.A.M.V.–Bucureşti, având următoarele funcţii:

– şef laborator, 1960–1962;

– asistent universitar, 1962–1971;

– şef lucrări, 1971–1994;

– conf. univ., 1994–2000 (a ieşit la pensie[5]).

În această perioadă a lucrat, atât cu studenţii de la Facultatea de Medicină Veterinară, cât şi cu cei de la Facultatea de Zootehnie.

Între anii 2000 şi 2005 (cinci ani) a lucrat în calitate de conf. univ. la disciplinele de Fiziologie animală şi de Fiziologie vegetală de la Facultatea de „Controlul şi expertiza produselor alimentare" din cadrul Universităţii Bioterra – Bucureşti.

Activitate ştiinţifică:

– A publicat, personal şi în colaborare, 86 lucrării ştiinţifice, din care: 82 lucrări, publicate în reviste de specialitate din ţară şi cinci lucrări publicate în reviste din străinătate (Spania, Bulgaria, Polonia, Franţa);

– A participat la realizarea mai multor contracte de cercetare ştiinţifică în domeniul Zootehniei şi Medicinei Veterinare;

– Rezultatele activităţii de cercetare au fost prezentate la congrese şi conferinţe de specialitate, în ţară şi în străinătate.

Cercetarea ştiinţifică s-a axat pe teme ca:

– studiul hormonilor estrogeni la bovine şi ovine;

– semnificaţia clinică a hormonilor steroizi în distocii şi retenţii placentare la vaci;

– studierea parametrilor fiziologici la viermii de mătase din speciile *Bombix mori* şi *Phylosamia ricini*;

– modificări fiziologice şi biochimice produse de pesticide, la animale;

– cercetări privind influenţa factorilor de mediu asupra calităţii cărnii, la diferite rase de porci şi asupra calităţii ouălor de găină.

Lista cursurilor şi cărţilor de specialitate publicate:

a) *Manuale de lucrări practice tipărite la A.M.D. din U.S.A.M.V.*:

1. Petcu Georgeta, Stăncioiu Nicolae, *Lucrări practice de fiziologie animală*, 1973;
2. Stăncioiu Nicolae, Constantin Nicolae, *Lucrări practice de fiziologie animală*, 1985;
3. Stăncioiu Nicolae, Constantin Nicolae, *Lucrări practice de fiziologie animală*, 1987;
4. Stăncioiu Nicolae, *Lucrări practice de fiziologie animală*, 1996.

[5] De fapt, d-l conf. Stăncioiu s-a adresat Consiliului Facultatea de Medicină Veterinară (facultatea în care activa) cu cerere de prelungire a activităţii. La propunerea şefului de Catedră (în persoana fostului său colaborator), cererea nu a fost aprobată.

Scanned with OKEN Scanner

b) *Cursuri tipărite la A.M.D. din U.A.S.M.V. şi la alte edituri*:

1. Stăncioiu Nicolae, Constantin Nicolae, *Fiziologie animală*, vol.1, A.M.D., U.S.A.M.V., 1994;
2. Stăncioiu Nicolae, Constantin Nicolae, *Fiziologie animală*, vol.2, A.M.D., U.S.A.M.V., 1996;
3. Stăncioiu Nicolae, *Fiziologia animalelor de fermă*, Editura Coral Sanivet, 1999;
4. Stăncioiu Nicolae, *Fiziologia animalelor*, Editura Coral Sanivet, 2003.

c) *Cărţi de specialitate*:

1. Alexandrina Adler, Stăncioiu Nicolae, *Creşterea viermilor de mătase hrăniţi cu frunze de ricin*, Editura Ceres, Bucureşti, 1977;
2. Stăncioiu Nicolae, *Bazele fiziologice ale sporirii producţiei de ouă*, Editura Ceres, 1979;
3. Stăncioiu Nicolae, *Rolul fiziologic al elementelor minerale în organismul animal*, Editura Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1981;
4. Simona Amalia Ionescu, Stăncioiu Nicolae, *Creşterea viermilor de mătase*, Editura Ceres, Bucureşti, 1982.

NICOLAE DOJANĂ

Prof. univ. Dr. Nicolae DOJANĂ.

Născut la 29 mai 1953, în comuna Gemenea, judeţul Dâmboviţa. Prenumele părinţilor: Nicolae şi Filofteia. Starea civilă: căsătorit cu Dojană Maria Nina, născută Pavelescu, cu care are doi copii: Lorena Alice şi Rosalie Adina, medici veterinari.

Funcţia actuală: Prof. univ. la Facultatea de Medicină Veterinară, titular al Disciplinei de Fiziologie.

Studii universitare:

– Facultatea de Medicină Veterinară din Bucureşti, cu durata de studii de cinci ani, absolvită în anul 1979. Lucrarea de diplomă cu titlul „Cercetări histochimice şi histoenzimologice asupra epididimului de vier" a fost efectuată la Disciplina de Histologie, sub îndrumarea d-nei şef lucr. dr. Aurora Radu.

Studii postuniversitare:

– Universitatea din Bucureşti, *Curs postuniversitar de limba engleză* în cadrul Centrului pentru studierea intensivă a limbilor străine, în anul universitar 1980–1981;

– Cursul postuniversitar *Tehnologia ADN recombinant*, organizat de Institutul de Virusologie „Ştefan S. Nicolau" din Bucureşti, în anul 1982;

– *Curs pentru tinerii cercetători*, organizat de Academia de Ştiinţe Agricole şi Silvice între anii 1983–1984.

– Cursul *Zootechnie des animaux de laboratoire* organizat de Institutul Pasteur din Paris la Institutul Cantacuzino din Bucureşti, curs predat de specialişti de la Institutul Pasteur din Franţa, în anul 1993.

A obţinut titlul de *Doctor în Medicină Veterinară* cu teza *„Cercetări privind enzimele digestive la tineretul cunicol crescut în sistem industrial"* susţinută în 1996;

Activitatea ştiinţifică şi didactică:

– Între 1979 şi 1986 a lucrat în cadrul Institutului de Cercetare şi Producţie pentru Creşterea Păsărilor şi a Animalelor Mici (I.C.P.C.P.A.M., fosta Staţiune Centrală de Cercetări Avicole) din Baloteşti, Sectorul Agricol Ilfov. Aici a ocupat diferite funcţii: medic veterinar stagiar, medic veterinar de fermă, şef de fermă. O perioadă de timp cuprinsă între 1979 şi 1981 a lucrat în cadrul Laboratorului de Reproducţie al aceluiaşi institut, laborator condus de Dr. P. Bunaciu. Aici a participat la realizarea unor lucrări de biochimia spermei, obţinerea unor diluanţi de spermă, însămânţări artificiale la păsări şi studiul efectului vârstei şi al sistemului de exploatare asupra structurii histoenzimologice a gonadelor la cocoş, gâscan şi curcan. În anul 1986 a obţinut gradul de cercetător ştiinţific la acest Institut;

– În anul 1987 a ocupat prin concurs un post de asistent la Disciplina de Fiziologie a Facultatea de Medicină Veterinară, unde îşi desfăşoară activitatea şi în prezent (decembrie, 2009), acoperind o perioadă de peste 22 de ani.

În cadrul disciplinei de Fiziologie, din 1986 până în 1989 a lucrat împreună cu d-l şef lucr. Dr. Gheorghe Sălăgeanu, de la care a învăţat şi alături de care a avut ocazia să se specializeze în profesia didactică universitară.

Scanned with OKEN Scanner

În cadrul U.S.A.M.V., Facultatea de Medicină Veterinară, a parcurs toate gradele didactice, după cum urmează:

– asistent univ. din 1987 până în anul 1990;

– şef lucrări univ. din anul 1990 până în anul 1997;

– conferenţiar univ. din anul 1997 până în anul 2001;

– profesor univ. din anul 2001, la discipina de Fiziologie din F.M.V., cu normă de predare aparţinând specializărilor Colegiului de igienă şi laborator veterinar, Medicină Veterinară şi Zootehnie.

Din anul 2002, Consiliul facultăţii i-a repartizat predarea unui semestru de Fiziologie în cadrul Facultăţii de Medicină Veterinară, din anul 2005, prof. dr. V. Crivineanu, decanul facultăţii, i-a încredinţat conducerea Disciplinei, iar din anul 2006 i s-a încredinţat predarea întregului curs de Fiziologie.

Începând cu anul 2003 a obţinut calitatea de conducător de doctorat, având în prezent nouă doctoranzi în stagiu.

Principalele publicaţii sunt reprezentate de tratul de „Fiziologia animalelor domestice" (unic autor), publicat în mai multe ediţii, lucrări de laborator pentru studenţi (prim autor), de asemenea în mai multe ediţii, „Fiziologia vitaminelor" (unic autor), „Biologia animalelor de laborator" în colaborare cu Horia Elefterescu, Doina Daneş sau Manuella Militaru, precum şi softuri de fiziologie virtuală pentru uzul studenţilor în colaborare cu Iuliana Codreanu. Activitatea de cercetare ştiinţifică a fost axată pe fiziologia aparatului genital la păsări, particularităţi privind efectele metabolice ale unor hormoni (tiroxină, corticosteroizi, insulină) la diferite specii de animale, profil metabolic la păsări de fermă, iepure şi oaie în diferite stări fiziologice, etologie.

Activitatea ştiinţifică contractată a constat până la acest moment într-un număr de douăsprezece granturi câştigate prin competiţie şi predate la termen în calitate de director, două dintre acestea derulându-se înainte de 1989. Aceste contracte au permis câştigarea doar în ultimii trei ani a unei sume de circa 380 000 RON investită în principal în dotări de laborator.

Altele:

– Membru în comisia de evaluare în cadrul Oficiului Naţional al Burselor de Studii în Străinătate, de pe lângă Ministerul Educaţiei Naţionale;

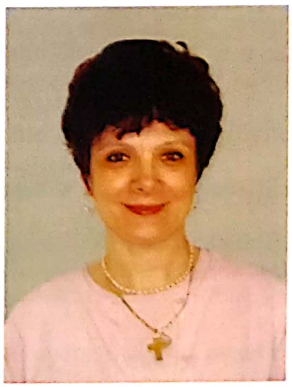
– Membru în grupul de lucru româno-francez pentru Recunoaşterea reciprocă a diplomelor, în cadrul programului PHARE „Înfrăţire instituţională franco-română";

– Membru în Comisia C.N.A.T.D.C.U. pentru confirmarea titlului de doctor, acordarea calităţii de conducător de doctorat şi acordarea calităţii de I.O.S.U.D. din 2006 până în prezent (2009);

– Expert evaluator în C.N.C.S.I.S.

– Expert al *European Association of Establishments for Veterinary Education* (E.A.E.V.E.).

IULIANA CODREANU



Şef lucr. univ. Dr. Iuliana CODREANU.

– S-a născut la 2 februarie 1967 la Braşov.

Studii:

– *primare* – Şcoala generală nr. 2 – secţia limba germană – în oraşul Râşnov, judeţul Braşov (1974–1981)

– *liceale* – „Liceul de Ştiinţe ale Naturii" din Braşov (1981–1985)

– *universitare* – Facultatea – Medicină Veterinară Bucureşti (1988–1993)

– *doctorale* – U.S.A.M.V. Bucureşti (1994–2000)

Activitatea ştiinţifică s-a concretizat în:

– peste 130 de lucrări ştiinţifice de specialitate, elaborate ca singur autor sau în colaborare, publicate sau susţinute la diverse manifestări ştiinţifice din ţară şi străinătate;

– publicarea a opt cărţi de specialitate (autor sau contributor).

Titluri şi grade profesionale:

– Doctor – medic veterinar din anul 1993;

– Doctor în Medicină Veterinară (domeniul Medicină Veterinară, Specializarea Fiziologie) din anul 2000;

Scanned with OKEN Scanner

– Medic primar veterinar din anul 2000;
– Şef lucrări univ. din anul 2001 la Facultatea de Medicină Veterinară Bucureşti.

Activitate didactică:

În anul 1993 a absolvit Facultatea de Medicină Veterinară, cu nota 10 la Examenul de Diplomă şi cu 9,21 media generală a anilor de studiu.

În prezent, activează în cadrul U.S.A.M.V. Bucureşti, la Facultatea de Medicină Veterinară, unde a îndeplinit funcţiile de preparator intern onorific (1992–1993), preparator universitar suplinitor (1993), preparator universitar titular (1993–1996), asistent universitar suplinitor (1996), asistent universitar titular (1996–2001) şi şef lucrări (din anul 2001 până în prezent) la disciplina de Fiziologie.

Pe parcursul perioadei amintite, a predat cursul de Fiziologie la Colegiul de Clinică şi Farmacie (anul II), cursul de Informare ştiinţifică şi tehnici de documentare (anul I Medicină Veterinară), precum şi cursul de Biologia şi patologia animalelor de laborator (studenţilor anului III Medicină Veterinară).

De asemenea, s-a implicat în mod activ în pregătirea, realizarea şi prezentarea lucrărilor practice de Fiziologie, studenţilor de la Facultăţile de Medicină Veterinară şi Zootehnie, studenţilor de la Colegiul de Igienă şi Laborator, Colegiul de Clinică şi Farmacie, precum şi studenţilor de la Facultatea de Medicină Veterinară – Spiru Haret.

În anul 1994, s-a înscris la doctorat, ramura Medicină Veterinară – specializarea: Fiziologie, având ca şi conducător ştiinţific pe domnul prof. Dr. Nicolae Constantin. În 02.10.2000 a susţinut public, la Facultatea de Medicină Veterinară Bucureşti, teza de doctorat, intitulată: „Cercetări privind comportamentul matern la scroafă".

În prezent este titularizată pe post de şef lucrări în Catedra de Ştiinţe Preclinice din cadrul Facultăţii de Medicină Veterinară Bucureşti, disciplina de Fiziologie, unde realizează activităţi didactice şi de cercetare.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 1

SÂNGELE

Sângele este un țesut lichid circulant alcătuit din diferite tipuri de celule denumite generic *elemente figurate*, suspendate în partea lichidă a sângelui, denumită *plasmă*. Elementele figurate ale sângelui sunt reprezentate de hematii (numite și globule roșii sau eritrocite), leucocite (neutrofile, eozinofile, bazofile, limfocite și monocite) și plachete sanguine (sau trombocite).

Împreună cu lichidul interstițial și limfa, sângele constituie *mediul intern* al organismului (noțiune introdusă în fiziologie de C. Bernard[1]).

PROPRIETĂȚILE FIZICO-CHIMICE ALE SÂNGELUI

Sângele prezintă o serie de proprietăți de ordin fizic, chimic și organoleptic, cum ar fi culoare, gust, miros, volum, densitate, temperatură, vâscozitate, pH etc., a căror constanță reprezintă adesea una dintre condițiile menținerii homeostaziei.

Culoarea sângelui, roșu, este dată de pigmentul respirator hemoglobina, aflat în hematii. Nuanța de culoare a sângelui variază în funcție de starea chimică a hemoglobinei. Sângele bine oxigenat, în care hemoglobina este saturată cu oxigen în procent de aproape 100% sub forma oxihemoglobinei, are culoare roșu aprins. Sângele slab oxigenat, în care hemoglobina este saturată cu oxigen doar în procent de circa 60% și în care predomină hemoglobina redusă, are culoare roșu închis. Nuanțele de culoare de la roșu aprins la roșu închis depind de gradul de saturație al hemoglobinei cu oxigen. Carboxihemoglobina rezultată din combinația hemoglobinei cu monoxid de carbon conferă sângelui o culoare roșu-deschis. Methemoglobina[2] conferă sângelui culoarea brun-ciocolatiu.

---

[1] Claude Bernard (1813–1878), fiziolog francez, discipol al lui François Magendie (1783–1855), este considerat părintele fiziologiei experimentale în Franța. C. Bernard a abordat numeroase capitole ale fiziologiei, ceea ce l-a determinat pe Pasteur să-l caracterizeze drept „fiziologia personificată". A realizat lucrări monumentale în domeniul fiziogiei mușchiului neted.

Capitolul cheie al Fiziologiei de care este legat numele lui C. Bernard este cel al homeostaziei. În acest sens, el scria: Constanta mediului interior este condiția unei vieți libere și independente („La fixité du milieu intérieur est la condition d'une vie libre et indépendante"). Acest principiu stă și astăzi la baza homeostaziei.

Cartea sa de căpătâi este *Introducere în medicina experimentală*, publicată în 1865. Claude Bernard considera că fiecare experiment trebuie bazat pe o ipoteză. Dacă ipoteza nu se confirmă, ea trebuie schimbată și experimentul repetat.

C. Bernard a fost primul care a arătat că secreția de suc pancreatic are rol în digestie, a demonstrat funcția glucogenică a ficatului și a demonstrat existența sistemului vasomotor (nervii vasoconstrictori și cei vasodilatatori).

A studiat efectul fiziologic al unor substanțe toxice, în special curara și monoxidul de carbon. A practicat vivisecția ca metodă de cercetare. C. Bernard credea cu tărie că practicarea vivisecției pentru progresul medicinii și alinarea suferinței umane justifică suferințele provocate animalelor, dar nu a reușit să-și convingă soția de acest fapt. Drept pentru care cuplul s-a destrămat în 1869, iar soția sa a pornit o campanie activă împotriva vivisecției.

La moartea sa au fost organizate funeralii naționale, onoare care nu mai fusese acordată vreunui om de știință până atunci în Franța. Marele fiziolog se află înmormântat la cimitirul Le Père Lachaise din Paris.

[2] Methemoglobina este hemoglobina oxidată, în care fierul din hem este Fe^{3+} (formă ferică) și nu Fe^{2+} (formă feroasă) cum este normal. Methemoglobina nu mai poate lega și transporta oxigen. Ea imprimă sângelui o culoare brun-ciocolatiu. Methemoglobina poate fi reconvertită la hemoglobină normală de către methemoglobin-reductază (citocrom-b5 reductază), o enzimă NADH-dependentă.

Există un procent normal de methemoglobină în sânge, cifrat la 1–2%. Procentele mai mari sunt patologice și sunt determinate de factori genetici (o methemoglobinemie congenitală) sau factori chimici. Dintre substanțele chimice, nitriții și nitrații sunt mai frecvent întâlniți. Aceștia ajung frecvent în hrană fiind introduși prin tehnologia de conservare a unor produse din carne (parizer, afumături etc.).

Plasma liberă de hematii are culoare galben deschis privită în tuburi groase, părând lipsită de culoare privită în tuburi capilare. Culoarea plasmei este dată în principal de prezența bilirubinei, substanță rezultată din degradarea hemoglobinei. Plasma de vacă are culoare galben închis, iar cea de cal este și mai închisă decât cea de vacă datorită concentrației relativ mari a bilirubinei.

Gustul și mirosul. Diferite săruri prezente în sânge dau acestuia gust sărat. Mirosul sângelui nu este caracteristic, ci este dat de prezența unor mici cantități de acizi grași volatili, proveniți din diferite procese metabolice. În cetonemii, corpii cetonici imprimă sângelui un miros de fructe.

Volumul sângelui din organism este o funcție a greutății corporale, reprezentând în general 8–10% din greutatea corporală (tabelul 1.1). Volumul sanguin nu poate fi măsurat direct deoarece esanguinarea duce la eliminarea doar a aproximativ 50% din masa sanguină, restul fiind rămas în capilare, sinusuri venoase și alte vase. Volumul de eritrocite și volumul de plasmă pot fi, însă, măsurate prin diferite metode indirecte. Un calcul indirect al volumului de sânge se poate face pornind de la valoarea hematocritului, cunoscând că raportul dintre volumul total de plasmă (VP) și volumul total de sânge (VS) este egal cu raportul dintre lungimea coloanei de plasmă dintr-un tub de hematocrit și lungimea totală a tubului de hematocrit:

$$\frac{VP}{VS} = \frac{1-h}{1} \tag{1.1}$$

unde:
– VP este volumul de plasmă ;
– VS este volumul de sânge ;
– 1 este lungimea coloanei de sânge din tubul de hematocrit ;
– h este lungimea coloanei de hematii din tubul de hematocrit ;
– 1 – h este lungimea coloanei de plasmă din tubul de hematocrit.
Din ecuația 1.1 se poate calcula valoarea VS:

$$VS = \frac{VP \times 1}{1-h} \tag{1.2}$$

Considerând că un câine de 12,5 kg are un hematocrit de 40%, iar din determinări a rezultat un volum plasmatic de 600 mL:

$$VS = \frac{600 \times 1}{1-0,4} = 1\,000 \text{ mL} \tag{1.3}$$

Raportând la greutatea corporală (1 000 mL:12,5 kg) rezultă o valoare de 80 mL/kg sau o valoare de 8% din greutatea corporală, considerând că 1 mL de sânge cântărește 1 g (fără a face corecțiile pentru greutatea specifică).

12% din volumul total de sânge se găsește în organele hematopoietice și 88% sub formă circulantă, din care: 5% în cord, 25% în mica circulație, 12% în arterele mari și mijlocii, 40% în vene și 6% în capilarele circulației sistemice. Sângele splenic are un hematocrit de 80–90%.

Tabelul 1.1

Valorile normale ale unor variabile sanguine la diferite specii de animale de fermă
(după Reece, W.O., *Physiology of domestic animals*, second edition, Williams & Wilkins, 1996)

Specificare	Cal	Vacă	Oaie	Porc	Găină
Hematii ($\times 10^6/mm^3$)	9,0	7,0	12,0	6,5	3,0
Diametrul hematiilor (μ)	5,5	5,9	4,8	6,0	eliptice: 7x12
Hematocrit (%)	41,0	35,0	35,0	42,0	30,0
VSH (mm/min)	2–12/10	0/60	0/60	1–14/60	1,4–4/60
Hemoglobină (g/dL)	11,5	11	11,5	13,0	9,0
Timpul de coagulare (în tuburi capilare, minute)	2–5	2–5	2–5	2–5	*

Formarea methemoglobinei este contracarată de diferite sisteme enzimatice protective: NADH methemoglobin reductaza (cel mai important), NADPH methemoglobin reductaza și, într-o măsură mai mică, acidul ascorbic și glutationul.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1.1 (continuare)

Greutatea specifică	1,060	1,043	1,042	1,060	1,050
Proteine plasmatice (g/dL)	6–8	7–8,5	6–8	6,5–8,5	4,5
pH (sânge arterial)	7,40	7,38	7,48	7,40	7,48
Volum sanguin (% din greutatea corporală)	8–10	5–6	5–6	5–7	7–9
VEM[1] (μm^2)	45,5	52,0	34,0	63,0	115,0
HEM[2] (pg)	15,9	14,0	10,0	19,0	41,0
CHEM[3] (%)	35,0	33,0	32,5	32,0	29,0

* Vezi subcapitolul *Particularităţi de specie privind coagularea sângelui.*
[1]Volum eritrocitar mediu.
[2]Hemoglobină eritrocitară medie.
[3]Concentraţia eritrocitară medie în hemoglobină.

Greutatea specifică a sângelui la 37C° este cuprinsă între 1,042 şi 1,060, în funcţie de specie, dar şi în funcţie de sex, valorile mai mari fiind caracteristice masculilor. Greutatea specifică a sângelui depinde de numărul elementelor figurate precum şi de concentraţia diferiţilor solviţi din plasmă. Scăderi ale greutăţii specifice a sângelui pot să apară în hipoproteinemii determinate de reducerea sintezelor proteice de către ficat, de pierderi proteice renale sau de reducerea prelungită a aportului alimentar. Creşteri ale greutăţii specifice a sângelui pot să apară prin hiperproteinemie sau prin creşterea numărului de elemente figurate, ca în cazul poliglobuliilor sau al deshidratărilor severe (prin vomă, diaree, transpiraţii etc.).

Temperatura sângelui este egală în general cu temperatura centrală a organismului, prezentând mici variaţii în funcţie de topografia organelor: maximă în hilul hepatic şi minimă în vasele scrotale.

Vâscozitatea, definită ca „lipsa de alunecare între straturi vecine de lichid", constituie o condiţie hemodinamică de importanţă deosebită. Vâscozitatea este condiţionată în principal de *numărul de hematii* şi de *conţinutul în proteine al plasmei*. Orice scădere a acestor două componente ale sângelui antrenează o scădere a vâscozităţii sângelui. Vâscozitatea sângelui condiţionează rezistenţa periferică şi, prin acesta, presiunea arterială. Datorită vâscozităţii, curgerea laminară a sângelui se face cu viteze diferite, straturile periferice având o viteză mai redusă. Acest fapt prelungeşte timpul de contact al sângelui cu peretele vascular, ceea ce, în capilare, favorizează schimburile de substanţă. În clinică, vâscozitatea relativă a sângelui se determină cu ajutorul vâscozimetrelor Oswald sau Hess (comparativ cu a apei, a cărei vâscozitate este considerată a avea valoarea 1). Valorile vâscozităţii sângelui determinate cu vâscozimetrul Oswald sunt cuprinse între 4,4 şi 4,7 la 37°C. Vâscozitatea plasmei este mult mai redusă decât cea a sângelui, cifrându-se la aproximativ 1,86. Vâscozitatea scade cu 0,2% pentru fiecare grad Celsius în plus. Anemiile şi hemoragiile determină scăderi ale vâscozităţii sângelui. Poliglobuliile şi leucemiile determină creşteri ale vâscozităţii sângelui.

Osmolaritatea şi presiunea osmotică. Osmolaritatea este dată de numărul de molecule (sau/şi ioni) active osmotic solvite în plasmă. Osmolaritatea se exprimă în mosmoli: 1 mosmol = 1 mmol de particule de substanţă activă osmotic. Presiunea osmotică este măsurată în kPa. 1 mol de substanţă dizolvată dezvoltă o presiune osmotică de 2,27 MPa, iar 1 mmol dezvoltă o presiune de 2,27 kPa.

Valorile osmolarităţii se determină prin *măsurători* cu osmometru, dar pot fi determinate şi pe bază de calcul cunoscând punctul crioscopic sau concentraţia ionică. *Punctul crioscopic* scade cu 0,01°C pentru fiecare 5,4 mosmoli. Punctul crioscopic al plasmei este de –0,56°C. Osmolaritatea calculată pe baza punctului crioscopic al plasmei este de 300 mosmoli. Un alt model de calcul al osmolarităţii are la bază *concentraţia molară ionică* a plasmei. Osmolaritatea determinată pe baza concentraţiei ionice este de 280 mosmoli. Diferenţa de 20 mosmoli reprezintă osmolaritatea neionică.

Presiunea osmotică este forţa hidrostatică produsă de solviţii unei soluţii aflată într-un spaţiu divizat de o membrană semipermeabilă, datorită diferenţei de concentraţie. La o concentraţie molară medie de 0,3 şi o temperatură de 37°C (37+273 = 310°K), presiunea osmotică este: $310 \times 0,3 \times 0,083$[3] = 7,72 ATM = 782 kPa[4].

Exprimarea presiuni osmotice se poate face şi pe baza diferenţei de temperatură de îngheţ faţă de soluţiile molare (ΔT), care îngheaţă la –1,87°C, ca produs dintre concentraţia molară a soluţiei şi valoarea 1,87. Pentru plasma sanguină, a cărei concentraţie molară medie este de aproximativ 0,3, presiunea osmotică este de aproximativ: $0,3 \times 1,87 = -0,56$°C. Plasma sanguină are presiunea osmotică egală cu cea a lichidului intracelular al hematiilor.

[3] 0,083 este constanta gazelor perfecte
[4] 1 ATM = 760 mmHg = 101,3 kPa

Scanned with OKEN Scanner

pH-UL SÂNGELUI

pH-ul sângelui prezintă mici variații în jurul valorii de 7,4, în funcție de specie (tabelul 1.1). pH-ul sângelui venos este mai scăzut decât al sângelui arterial. Astfel, dacă pH-ul sângelui arterial este 7,4, este de așteptat ca pH-ul sângelui venos să fie 7,36. Valoarea mai scăzută a pH-ului venos este datorată, în cea mai mare parte, hidratării bioxidului de carbon ($CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$), ceea ce determină formarea de ioni de hidrogen. La o valoare a pH-ului de 7,4 corespunde o concentrație de 0,00000040 atomigram de H^+ la un litru de soluție, sau 40 nEq (nanoechivalenți). O creștere a valorii pH-ului cu 0,3 unități presupune dublarea $[H^+]$, iar scăderea pH-ului cu 0,3 unități presupune înjumătățirea $[H^+]$. O scădere a pH-ului sub 7,3 (dublată de o scădere a rezervei alcaline sub 40 volume CO_2%) echivalează cu acidoza. Sub pH 7 apare coma, iar sub pH 6 – moartea. Creșterea valorii pH-ului sanguin peste 7,48 determină alcaloză, peste pH 7,6–7,8 apare coma, iar peste pH 8 – moartea.

Variații fiziologice ale pH-lui sângelui

Există ușoare variații fiziologice al valorii pH-ului sanguin. Digestia gastrică este însoțită de alcaloză, prin pierderea unei mari cantități de $[H^+]$, iar digestia intestinală este însoțită de acidoză prin secreția de HCO_3^- în sucul pancreatic. La om, în cursul nopții, reducerea schimburilor respiratorii și acumularea CO_2 determină acidoza de somn, mai evidentă spre sfârșitul nopții. Vârstele tinere și foarte tinere sunt însoțite de o tendință spre alcaloză, pH-ul fiind crescut la 7,40–7,42. pH-ul crescut și o rezervă alcalină de peste 72 volume CO_2% au efect stimulator asupra proceselor anabolice. Invers, vârstele înaintate determină o tendință de acidoză, datorită înrăutățirii condițiilor de hematoză pulmonară și de schimb tisular, alături de alte alterări generale ale metabolismului. Aceasta poate deveni importantă mai ales când se suprapune peste acidoza din somn. Astfel se explică frecvența mai mare a deceselor bătrânilor în primele ore ale dimineții, când organismul este pus în fața celor mai rele condiții metabolice.

O altă cauză fiziologică a modificării pH-ului este efortul, care predispune la acidoză prin acumularea de cataboliți acizi, în special acid lactic. Acidoza determină subdezvoltare fizică, la tineret, și chiar psihică, la om. Între alcaloza sanguină și viteza de creștere este o proporționalitate directă, de aceea copiilor li se interzice efortul fizic greu și susținut.

Reglarea pH-ului sanguin

Deși limitele fiziologice de variație ale pH-ului sanguin sunt foarte strânse, $[H^+]$ în sânge se schimbă considerabil. Reglarea pH-ului sanguin presupune echilibrul acido-bazic al sângelui, pentru menținerea căruia organismul dispune de sisteme tampon și de mecanisme fiziologice. Un sistem tampon este alcătuit dintr-o bază slabă și sarea ei cu un acid puternic, sau dintr-un acid slab și sarea lui cu o bază puternică. Acizii sau bazele mai tari (formate în sânge) au proprietatea de a scoate acizii sau bazele mai slabe din sărurile lor. Sistemele tampon transformă un acid tare în sarea corespunzătoare, cu formare unui acid slab, care, fiind mai puțin disociabil, determină o acidifiere mai slabă decât cea produsă de acidul tare. În organismul animal există cinci principale sisteme tampon: sistemul bicarbonat/acid carbonic, sistemul hemoglobină redusă/hemoglobinat de potasiu, sistemul oxihemoglobină/oxihemoglobinat de potasiu, sistemul fosfat monosodic/fosfat disodic și sistemul proteine acide/proteine alcaline. Puterea tampon a sângelui este repartizată 53% în bicarbonați, 35% în hemoglobină, 7% în proteinați și 5% în fosfați (Rudas, 2001).

În reglarea pH-ului, un rol important revine mecanismelor biologice, specifice anumitor organe: pulmon, ficat, rinichi, piele, a căror contribuție în menținerea echilibrului acido-bazic este descrisă în cadrul studiului funcțiilor sistemelor de care aparțin.

Rezerva alcalină a sângelui

Prin rezervă alcalină a sângelui se înțelege în principal cantitatea totală de bicarbonat din sânge.

Scanned with OKEN Scanner

Valoarea cantității totale de bicarbonat din sânge reprezintă capacitatea organismului de a combate tendința la acidoză. Rezerva alcalină se exprimă în mL CO_2 degajați din 100 mL de sânge tratat cu un acid tare. Un participant minor la realizarea rezervei alcaline este amoniacul rezultat din dezaminări. Între cantitatea de bicarbonați și cea de acid carbonic din sânge, ambele exprimate în volume de CO_2, există un raport constant:

$$\frac{NaHCO_3}{H_2CO_3} = \frac{60 \text{ vol } CO_2}{3 \text{ vol } CO_2} = 20 \qquad (1.3)$$

Determinarea rezervei alcaline este de real folos în aprecierea echilibrului acido-bazic și a capacității tampon a sângelui.

La speciile cu rezerva alcalină mai redusă, anhidraza carbonică eritrocitară este mai activă, producând HCO_3^-, care difuzează în plasmă cu formarea de $NaHCO_3$. Conceptul de rezervă alcalină este echivalent cu cel de „bicarbonat actual", mai adecvat, oglindind cantitatea de bicarbonat din sângele saturat cu O_2 la presiunea parțială a CO_2 de 40 mmHg și la temperatura de 37°C.

FUNCȚIILE SÂNGELUI

Funcția de transport. Prin intermediul sângelui se realizează aproape toate schimburile nutritive și de epurare dintre organism și mediu. Sângele transportă substraturile metabolice necesare pentru supraviețuirea celulelor: oxigen, glucoză, aminoacizi, acizi grași și diferite lipide. De asemenea, sângele transportă oxigenul de la pulmoni la celulele organismului și bioxid de carbon de la celulele organismului la pulmoni, participând la respirație. Tot sângele transportă produșii de catabolism de la celulele organismului la rinichi sau ficat pentru a fi eliminați. Căldura este transportată din zonele corporale profunde către suprafața corpului, sângele participând la *termoreglare*. Sângele transportă, de asemenea, hormoni, substanțe mesager eliberate de un organ și conduse la alt organ, a cărui activitate urmează să o influențeze, participând astfel la *reglarea principalelor funcții ale organismului*. De exemplu, insulina eliberată de celulele β ale insulelor Langerhans din pancreas este transportată de sânge la toate celulele organismului, unde are rol în preluarea glucozei. Un amestec de adrenalină și noradrenalină este eliberat în sânge de către medulara suprarenală, în condiții de stres. Adrenalina și noradrenalina circulă la diferite organe având rol în pregătirea animalului amenințat pentru luptă sau apărare. Această pregătire include creșterea frecvenței și a contractilității cardiace, vasodilatație în musculatura somatică, creșterea presiunii sanguine și a glicogenolizei.

În sfârșit, sângele transportă apă și electroliți, printre care sodiu, potasiu, calciu, bicarbonat, clor etc. Sângele transportat la rinichi este supus controlului și reglărilor renale privitoare la conținutul în apă și la concentrația în electroliți. De la rinichi, sângele este transportat la diferite organe unde modifică conținutul în apă și electroliți al fluidelor intracelulare și extracelulare, contribuind la menținerea *echilibrului hidroelectrolitic*.

Funcția de apărare antiinfecțioasă. Prin conținutul în leucocite, anticorpi și alți factori de protecție imunologică, sângele participă la apărarea organismului împotriva infecțiilor (vezi *Bazele fiziologice ale sistemului imunitar*).

Menținerea echilibrului acido-bazic. Prin conținutul în sisteme tampon, sângele participă la menținerea *echilibrului acido-bazic* al organismului.

Hemostaza fiziologică. Prin conținutul în factori ai coagulării și trombocite, sângele participă la prevenirea hemoragiilor (hemostază).

Homeostazia mediului intern. Sângele participă la menținerea izovolemiei (constanța volumului sanguin), izotoniei (constanța presiunii osmotice), izohidriei (constanța pH-ului) și iziioniei (constanța concentrației ionilor).

Reglarea presiunii arteriale. Prin volumul și proprietățile sale, sângele ajută la menținerea și reglarea *presiunii arteriale*.

Scanned with OKEN Scanner

ELEMENTELE FIGURATE ALE SÂNGELUI

HEMATIILE

Dintre toate elementele figurate ale sângelui, hematiile sunt cele mai numeroase, volumul lor reprezentând aproape jumătate din volumul sângelui. Față de acest volum considerabil, celelalte elemente figurate, deşi importante funcţional, reprezintă doar o fracţiune cantitativ redusă.

Forma hematiilor

Hematiile de mamifere sunt celule anucleate, de formă discoidală bi- sau uniconcavă, fiind considerate discocite cu diferite grade de concavitate (planşele 1–9). Hematiile de păsări şi batracieni sunt nucleate şi au formă ovală (planşele 10–14). Hematiile de câine sunt tipic biconcave, în timp ce hematiile de capră sunt aproape sferice. Hematiile de cămilă sunt eliptice, iar hematiile de *Cervidæ* au formă de seceră. Forma hematiilor conferă acestora următoarele proprietăţi funcţionale: 1) realizarea unui maxim de suprafaţă la un minim de volum; 2) distanţă de difuziune mică şi 3) rezistenţă la presiuni osmotice crescute. Forma hematiilor este menţinută datorită proprietăţilor moleculare ale hemoglobinei şi ale unor proteine contractile. O modificare a formei hematiilor, datorată unei alterări constituţionale a moleculelor de hemoglobină, se întâlneşte în anemia falciformă, la om. Substituirea indusă genetic a valinei cu acidul glutamic, în secvenţa globinei, determină forma de seceră a hematiei. Forma modificată a hematiei o face mai vulnerabilă la acţiunea factorilor distructivi, ducând la anemie.

Proprietatea hematiilor de a-şi modifica forma sub acţiunea unei forţe mecanice se numeşte *plasticitate*. Datorită acestei proprietăţi, hematiile pot străbate vasele capilare, tuburi cu diametru uneori mai îngust decât cel al hematiilor. Odată cu îmbătrânirea hematiei, plasticitatea ei se reduce.

Dimensiunile hematiilor

Hematiile suspendate în plasmă au un diametru de 6,5–7 µm, care scade cu înaintarea în vârstă a celulei. Dintre speciile de animale domestice, câinele prezintă hematiile cu cel mai mare diametru (circa 7 µm), iar oaia şi capra au hematiile cu cel mai mic diametru (4–4,5 µm). Dimensiunile mai reduse ale hematiilor la oaie şi capră par să fie rezultatul unei adaptări funcţionale. La aceste specii, deşi diametrul hematiilor este mai redus, numărul acestora este mai mare. Fiind specii al căror areal natural este reprezentat de regiuni situate la mare altitudine, cu o concentraţie în oxigen mai redusă, aceeaşi cantitate de hemoglobină este repartizată într-un număr mai mare de hematii, cu o mai mare suprafaţă totală disponibilă pentru difuziune. Suprafaţa unei hematii este de aproximativ 125–145 µm^2, ceea ce corespunde, pentru totalul hematiilor circulante, unei suprafeţe de 2 500 m^2 afectate proceselor de schimb gazos, la un om de 70 kg (tabelul 1.2).

Tabelul 1.2

Diametrul, suprafaţa totală şi grosimea hematiilor la om şi la câteva specii de animale (după Kolb, E., *Physiologie des animaux domestiques*, 1974)

Specificare	Diametrul (µm)	Suprafaţa totală (m^2)	Grosimea (µm)
Om	7,2	2 500	1,8–2,2
Cal	5,6	14 000	1,9
Vacă	5,7	16 000	2,2
Oaie	5,1	1 280	1,8
Capră	4,1	800	1,5
Porc	4,1	3 000	2,1
Câine	6,1		2,0
Pisică	6,5		1,9
Găină	7,5 × 12		

Scanned with OKEN Scanner

Culoarea hematiilor

Hematiile au culoare roşu-portocaliu, dată de hemoglobină. Hematiile împrumută culoarea lor roşie sângelui. Zona centrală a hematiilor de mamifere este mai puţin colorată datorită grosimii mai reduse a stratului de hemoglobină. Hipocromia este considerată reală atunci când paloarea depăşeşte o treime din diametrul hematiei.

Numărul de hematii

Numărul hematiilor se exprimă în milioane (10^6) pe milimetru cub de sânge (mm^3). În general acest număr este de aproximativ 7×10^6 hematii/mm^3 de sânge la vacă, porc şi câine. Un număr mai mare de hematii se întâlneşte la oaie şi capră (circa 1110^6 hematii/mm^3 de sânge). În tabelele 1.1, 1.3 şi 1.4 sunt prezentate numărul mediu de hematii şi limitele de variaţie ale numărului de hematii la câteva specii de animale de fermă şi la animale de laborator, după diferiţi autori.

Tabelul 1.3

Numărul de globule roşii la om şi la speciile de animale de fermă ($\times 10^6$/mm^3 de sânge)

Specificare	Valori medii	Limite	Specificare	Valori medii	Limite
Bărbat	5,4	4,5–6	Câine	6,2	5,2–8,4
Femeie	4,8	4,5–5	Pisică	7,2	6,5–9
Cal, pur sânge	8,9	8–10	Iepure	5,0	4–6
Cal, tracţiune	6,9	6–8	Cobai	5,4	4,5–6
Vacă	6,3	5–7	Şobolan	8,0	5,5–10
Miel	10,1	9–11	Găină	3,5	3–4
Oaie	8,1	7–9	Gâscă	3,0	2,6–3,3
Capră	14,0	13–17	Raţă	3,8	3–4,5
Porc	6,5	5–8			

Numărul globulelor roşii din sânge variază cu specia, dar depinde în egală măsură de diferiţi factori, dintre care mai importanţi sunt:

1. **vârsta**: animalele nou-născute, al căror organism este adaptat, în timpul vieţii fetale, la schimburile transplacentare de oxigen, au un număr mai mare de hematii; în plus, hemoglobina fetală se saturează cu oxigen la presiuni parţiale ale oxigenului mai reduse decât cea a animalelor adulte;
2. **sexul**: masculii prezintă un număr de globule roşii mai mare cu 5–10% decât al femelelor;
3. **activitatea musculară**: activitatea fizică stimulează măduva osoasă în producerea de globule roşii;
4. **rasa**: în cadrul aceleiaşi specii există variaţii ale numărului de globule roşii în funcţie de rasă: caii pur sânge au în general un număr de globule roşii mai mare decât cel al cailor de tracţiune;
5. **altitudinea**: scăderea tensiunii oxigenului în zonele geografice situate la altitudine ridicată antrenează o hiperactivitate a măduvei osoase şi o creştere a numărului de globule roşii;
6. **starea de întreţinere**: carenţele alimentare antrenează o scădere a activităţii eritropoietice a măduvei osoase. Cele mai dăunătoare sunt carenţele în fier, cupru, cobalt, magneziu şi vitamine din grupul B;
7. **viteza de degradare a globulelor roşii**: diferite afecţiuni pot antrena o creştere a ratei de distrugere a globulelor roşii în ficat şi splină, ceea ce duce la scăderea numărului acestora în sânge.

Creşterea numărului de hematii peste limitele normale se numeşte **poliglobulie**. Poliglobuliile pot fi fiziologice sau patologice. Un număr de hematii fiziologic mai mare se întâlneşte la tineret, comparativ cu adulţii, şi la masculi, comparativ cu femelele. Transferul animalelor în zone muntoase cu concentraţii scăzute în oxigen atmosferic determină *poliglobulia de altitudine*. Poliglobulii funcţionale pot să apară şi în urma efortului fizic, prin hemoconcentraţie, în emoţii şi în stările de deshidratare. Poliglobulii patologice apar în bolile însoţite de hipoxie tisulară: insuficienţă cardiacă, tuberculoză pulmonară etc. Scăderea numărului de hematii poate fi de asemenea fiziologică sau patologică. Scăderi fiziologice ale numărului de hematii se produc în *hemodiluţii* produse în urma ingestiei unei cantităţi mari de apă, sau la persoane care muncesc în condiţii de hiperbarism (mineri, scafandri). Scăderile patologice ale numărului de hematii au etiologie foarte diferită: hemoragii, icter hemolitic, anemii prin deficit de formare etc.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1.4

Valorile normale ale elementelor figurate sanguine şi formula leucocitară la unele specii de animale de laborator (după Sălăgeanu, G., 1982)

Specia	Eritrocite (10^6/mm^3)	Leucocite (10^3/mm^3)	Trombocite (10^3/mm^3)	Formula leucocitară				
				Neutrofile	Eozinofile	Bazofile	Limfocite	Monocite
Iepure	5,8	6,2–10	125–250	40	4	2–7	39	4–12
Cobai	5,37	7–13	120–132	28	3	1,5	58	3–12
Şobolan	8,0	8–13	200–600	29	3	1	60	3–8
Şoarece	9,0	6–13	200–400	29	2	1	65	3–6
Hamster	7,0	3,4–7,6	336–587	44	1	–	55	2
Broască	1,28	2–20	3–30	28	6–22	9	34	17
Pisică	8,5	5–19	100–500	62	4	–	33	3
Porumbel	3,43	10–30	60–90	35	8	6	40	3–8

Sedimentarea hematiilor

Hematiile din sângele recoltat pe anticoagulant şi lăsat în repaus sedimentează (se depun). Viteza cu care hematiile sedimentează se numeşte *viteză de sedimentare a hematiilor* (VSH).

În cursul sedimentării se descriu trei faze: 1) faza inițială, în care viteza creşte treptat, pe măsură ce hematiile se adună în agregate mari (fişicuri sau rulouri), 2) faza de decantare, în care viteza de sedimentare este maximă şi, practic, constantă, corespunzând coborârii rapide a rulourilor formate, şi 3) faza de coborâre lentă, în cursul căreia viteza de coborâre scade lent până la zero.

Determinarea VSH prezintă o deosebită importanță clinică. VSH este *crescut* în oligocitemii (scăderea numărului de globule roşii), hemodiluții, creşteri ale concentrației Ca^{2+} şi Mg^{2+}, hiperinoză (concentrație de fibrinogen crescută), hiper-γ-globulinemie şi concentrație crescută a haptoglobinei serice (VSH-ul foarte crescut la cal se datorează concentrației plasmatice crescute a haptoglobinei). *Scăderi* ale VSH sunt produse de policitemii, hemoconcentrații, creşterea concentrației Na^+ şi K^+, precum şi de creşterea concentrației serumalbuminelor. Albuminele influențează VSH prin scăderea forței de atracție electrostatică dintre hematii în timp ce γ-globulinele măresc această forță. Creşterea constantei dielectrice a plasmei favorizează sedimentarea.

Rezistența osmotică a hematiilor

Prin rezistență osmotică a hematiilor se înțelege capacitatea acestora de a-şi păstra conținutul în hemoglobină atunci când sunt suspendate în *soluții hipotonice*.

Plasma sanguină este un *mediu izotonic*, presiunea osmotică exercitată pe fața externă a membranei hematiei fiind egală cu cea exercitată pe fața internă. În această situație, cantitatea de apă care pătrunde în hematie este egală cu cantitatea de apă care iese din hematie, iar volumul şi forma hematiei rămân neschimbate.

În *soluții hipertonice*, cantitatea de apă care pătrunde în hematie este mai mică decât cea care iese din hematie, situație în care hematiile se micşorează în volum şi se deformează, fenomen denumit *ratatinare*.

În *soluții hipotonice*, hematiile se măresc în volum prin pătrunderea apei în interiorul lor. Creşterea volumului hematiilor determină şi dilatarea porilor acestora până la dimensiuni de peste 100 Å, ceea ce permite ieşirea hemoglobinei din hematii fără ruperea membranei. Ulterior, prin creşterea presiunii osmotice, hematia revine la dimensiunile normale, dar golită de hemoglobină. O astfel de „fantomă celulară" a fost utilizată în studiul proceselor de transport transmembranar. Dacă gradul de hipotonizare a mediului în care hematiile sunt suspendate depăşeşte anumite limite, cantitatea mare de apă pătrunsă în hematie datorită presiunii osmotice mari determină ruperea membranei celulare, ceea ce duce din nou la trecerea hemoglobinei în mediul extracelular. Fenomenul de rupere a membranei hematiilor urmat de trecerea hemoglobinei acestora în lichidul extracelular se numeşte *hemoliză*. Pentru determinarea rezistenței globulare, hematiile separate de plasmă se suspendă într-o baterie de eprubete cu soluții de clorură de sodiu cu grade crescânde de

Scanned with OKEN Scanner

hipotonizare. Concentrația în clorură de sodiu a primei eprubete în care o parte din hematii își pierd conținutul în hemoglobină se numește *rezistență globulară minimă*. Concentrația în clorură de sodiu a ultimei eprubete în care mai există hematii nehemolizate se numește *rezistență globulară maximă* (tabelul 1.5).

Tabelul 1.5

Rezistența globulară la diferite specii de animale de fermă, animale de companie și la om (după Kolb, E., *Physiologie des animaux domestiques*, Vigot Frères Ed., 1974)

Specia	Rezistența globulară		Specia	Rezistența globulară	
	Minimă	Maximă		Minimă	Maximă
Cal	0,64	0,42	Iepure	0,44	0,53
Vacă	0,68	0,44	Găină	0,59	0,37
Oaie	0,78	0,48	Câine	0,56	0,40
Capră	0,72	0,52	Pisică	0,62	0,44
Porc	0,66	0,46	Om	0,48	0,26

Deplasarea spre dreapta a celor două valori (minimă și maximă) ale rezistenței globulare indică o rezistență globulară mare, cazul populațiilor eritrocitare tinere. Deplasarea spre stânga a celor două valori indică o rezistență globulară mică, ceea ce denotă o populație eritrocitară îmbătrânită. O distanță mare dintre cele două valori indică o populație eritrocitară heterogenă, iar o distanță mică – o populație eritrocitară omogenă.

Longevitatea hematiilor

Durata medie de viață a hematiilor este de aproximativ 110 zile. Aceasta este mai scurtă la unele animale de laborator (iepure, șobolan, șoarece). Longevitatea hematiilor de pasăre este considerabil mai mică, de aproximativ 30 de zile. La cal cu anemie infecțioasă longevitatea hematiilor este de aproximativ cinci zile. Îmbătrânirea hematiilor este caracterizată de scăderea densității celulare, apariția de receptori membranari pentru IgG, care le sensibilizează la fagocitoză macrofagică, apariția de peroxizi ai acizilor grași, scăderea activității enzimelor glicolitice, scăderea concentrației Mg^{2+} și a K^{+}, creșterea concentrației Na^{+} și a Ca^{2+} (ceea ce determină rigiditatea proteinelor membranare și scăderea elasticității lor), dispariția acidului sialic membranar cu fragilizare membranară pronunțată. Pierderea K^{+} favorizează un proces de deshidratate. Deshidratarea determină pierderea plasticității, grăbind procesul de îmbătrânire a hematiilor, ceea ce favorizează sechestrarea hematiilor de către splină în vederea distrugerii.

Hemoglobina

Principalul component al hematiilor este hemoglobina, care reprezintă cam o treime din conținutul eritrocitar, restul fiind reprezentat de apă și stromă (componentele structurale).

Hemoglobina de mamifere este o substanță proteică cu o greutate moleculară de aproximativ 66 kD și este alcătuită din patru subunități moleculare, fiecare subunitate având o componentă prostetică numită *hem* și proteina asociată acesteia, *globina*. Hemul este o protoporfirină alcătuită din patru cicluri pirolice legate prin grupări metinice și un ion feros legat de atomii de azot ai celor patru cicluri pirolice, prin legături covalente coordinative. Fierul stabilește două legături coordinative și cu globina, devenind hexacoordonat. Ionul feros se combină ușor și reversibil cu oxigenul molecular. Compoziția în aminoacizi a globinei atașate fiecărui hem influențează afinitatea hemoglobinei și caracterizează diferitele tipuri de hemoglobine. Hemoglobina conține patru catene globinice identice două câte două: hemoglobina adultă conține două catene globinice α și două catene globinice β, hemoglobina fetală conține două catene globinice α și două catene globinice γ. La speciile foarte înrudite între ele, cum ar fi omul și maimuțele antropoide, secvența de aminoacizi în catenele globinice este asemănătoare. Sângele animalelor domestice conține o cantitate de hemoglobină de 12–14 g/dL.

Scanned with OKEN Scanner

Hemoglobina combinată cu oxigenul se numeşte *oxihemoglobină*. Cu bioxidul de carbon, hemoglobina formează *carbaminohemoglobina*. În anumite situaţii, ionul feros heminic poate fi oxidat la ion feric. O astfel de situaţie se produce prin combinarea cu nitraţi toxici, cu care formează methemoglobina. O altă combinaţie anormală a hemoglobinei este aceea cu monoxidul de carbon, cu care formează carbonmonoxihemoglobina (cunoscută şi sub numele de carboxihemoglobină). În această combinaţie, monoxidul de carbon ocupă locul oxigenului.

Fibrele musculare conţin o cromoproteidă transportoare de oxigen cunoscută sub numele de **mioglobină**. Molecula de mioglobină prezintă în structura ei doar o catenă globinică şi un hem, astfel că poate fixa doar o moleculă de oxigen.

Pentru alte detalii privind fiziologia hemoglobinei vezi *Transportul sanguin al gazelor respiratorii* din capitolul *Sistemul respirator*.

Utilizarea fierului în sinteza hemoglobinei

Cea mai mare cantitate a fierului ingerat (Fe^{3+}) este redus la fier feros (Fe^{2+}), în stomac. Majoritatea acestui fier feros este absorbit în duoden şi jejun. Căile de absorbţie, transport, stocare şi utilizare a fierului sunt rezumate în figura 1.1.

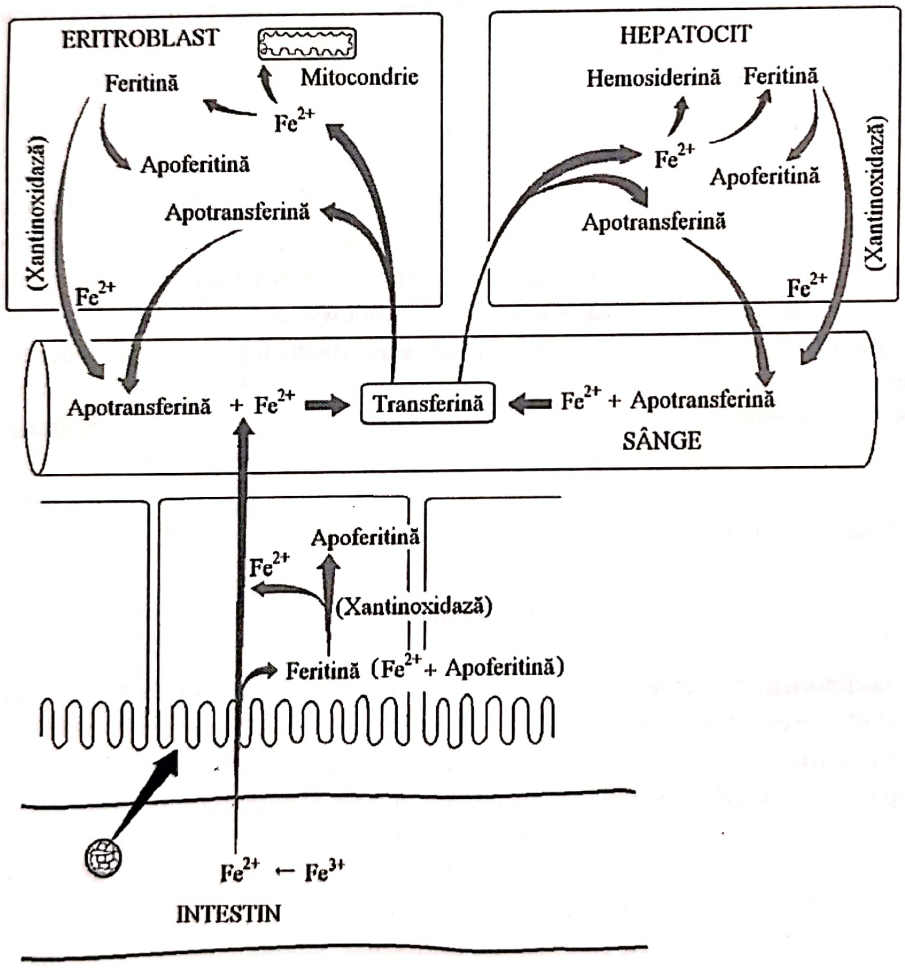


Figura 1.1. Schema absorbţiei, a transportului plasmatic, a depozitării şi a utilizării fierului în organismul animal (original).

Din celulele intestinale, Fe^{2+} ajunge în sânge sau se combină cu o proteină celulară (apoferitina) devenind *feritină*, forma cristalin-proteică de depozit a fierului. În 2–3 zile, feritina formată este reconvertită la apoferitină, eliberând fierul (Fe^{2+}), care este absorbit în lumenul capilar sau este trecut în lumenul

Scanned with OKEN Scanner

intestinal. Trecerea fierului în lumenul intestinal se produce ca rezultat al *turn-over*-ului normal al enterocitelor, care migrează dinspre cripte către vârful vililor, de unde sunt exfoliate. Fierul care pătrunde în sânge se combină cu apotransferina (o proteină plasmatică) formând *transferina*, forma de transport sanguin a fierului. Legarea fierului de transferină previne eliminarea lui pe cale renală.

În măduva osoasă (hematogenă) şi hepatocite, transferina eliberează fierul întorcându-se în circulaţia sanguină ca *apotransferină*, disponibilă pentru transportul altor molecule de Fe^{2+}. În aceste celule, ale măduvei hematogene şi cele hepatice, surplusul de fier se depozitează legându-se de proteina *apoferitina*, cu care formează *feritina*. În ficat fierul se află depozitat şi sub formă de *hemosiderină*, o formă amorfă de depozit a fierului. Mobilizarea fierului din depozite este catalizată de *xantinoxidază*.

În măduva osoasă (hematogenă) toate formele eritroide, inclusiv reticulocitele, prezintă receptori membranari pentru transferină. Transferina plasmatică se leagă de aceşti receptori, fiind apoi interiorizată prin endocitoză. Fierul eliberat în citosol este transportat în mitocondrie, unde este încorporat în molecula hemului sau este stocat.

Absorbţia fierului din epiteliul intestinal este influenţată de doi factori: 1) necesitatea extinderii depozitelor de fier în organism; 2) rata eritropoiezei. Dacă cerinţele de fier scad, iar depozitele de fier sunt pline, absorbţia intestinală a fierului scade. Aceasta ar implica existenţa unui mecanism de auto-limitare a absorbţiei fierului, bazat pe cerinţele organismului. Totuşi, ingestia unei cantităţi mari de fier este urmată de absorbţia acestuia, ducând la intoxicaţii. Excreţia fierului este minimală, astfel că reglarea conţinutului în fier al organismului se face unidirecţional, prin controlul absorbţiei. Excesul de fier poate fi depozitat, teoretic, în toate celulele, în special hepatice. Când depozitele hepatice de fier sunt pline, producţia de apotransferină scade, iar când sunt goale, producţia de apotransferină creşte. Animalele cu anemie feriprivă prezintă concentraţii mari de apotransferină în plasmă.

Eritropoieza

Eritrocitele sunt produse şi distruse continuu. Producerea de eritrocite este cunoscută sub numele de *eritropoieză*, iar distrugerea lor se numeşte *eritroliză*. Până la naştere, formarea eritrocitelor are loc în ficat, splină şi *măduva osoasă*, ţesutul specializat care umple spaţiile delimitate de trabeculele porţiunii spongioase a oaselor. În perioadele de nou-născut, creştere şi adult, eritropoieza se desfăşoară aproape în exclusivitate în măduva osoasă. La câine în vârstă de un an, scheletul axial şi cel apendicular totalizează aproximativ 35% şi, respectiv, 65% din producţia de eritrocite, raportul procentual între cele două părţi ale scheletului fiind diferit de la o specie la alta. Având în vedere numărul mare de eritrocite din corp şi rata înlocuirii acestora s-a calculat că un cal de 450 kg produce aproximativ 35×10^6 eritrocite/sec.

La baza formării eritrocitelor stă celula primordială, numită şi *celulă matcă* sau *celulă stem pluripotentă hematopoietică* (figura 1.2), aceeaşi celulă care stă la originea formării tuturor elementelor figurate ale sângelui. Celulele stem se divid pe toată durata vieţii individului, formând două categorii de celule: celule stem identice cu cele din care provin, care sunt reţinute în măduvă şi care asigură continuitatea hematopoiezei, şi celule care se diferenţiază în elemente figurate sanguine. Primele stadii celulare din care urmează să rezulte diferitele tipuri de elemente figurate nu sunt identificate ca elemente celulare distincte, deşi ele sunt deja orientate spre una din seriile celulare ale sângelui. Celulele acestor stadii poartă denumirea de *celule stem orientate*. Celula stem angajată în formarea de hematii se numeşte *CFU-E* (*colony-forming unit-erytrocyte*). Celula stem angajată în formarea de granulocite şi monocite se numeşte CFU-GM.

În procesul de eritropoieză, celula stem CFU-E se divide recunoscându-se câteva tipuri de celule care constituie stadii intermediare în geneza eritrocitelor: *pronormoblastul* (numit şi rubriblast), care la rândul lui se divide în *normoblastul bazofil* (rubricitul bazofil), din care, prin diviziune, rezultă *normoblastul policromatofil* (rubricitul policromatofil), ce se divide în *normoblastul ortocromatic* (metarubricit). Normoblastul ortocromatic deja se încarcă în procent de 80% cu hemoglobină. Pronormoblastul împreună cu normoblaştii bazofil, policromatofil şi ortocromatic alcătuiesc *seria normoblastică*, organizată în măduva osoasă sub forma unor unităţi anatomo-funcţionale denumite *insule eritroblastice*. Aceste insule se formează în jurul a 1–2 celule centrale, de-a lungul cărora se aşează spre periferie, în ordinea apariţiei, diferite tipuri de normoblaşti.

Scanned with OKEN Scanner

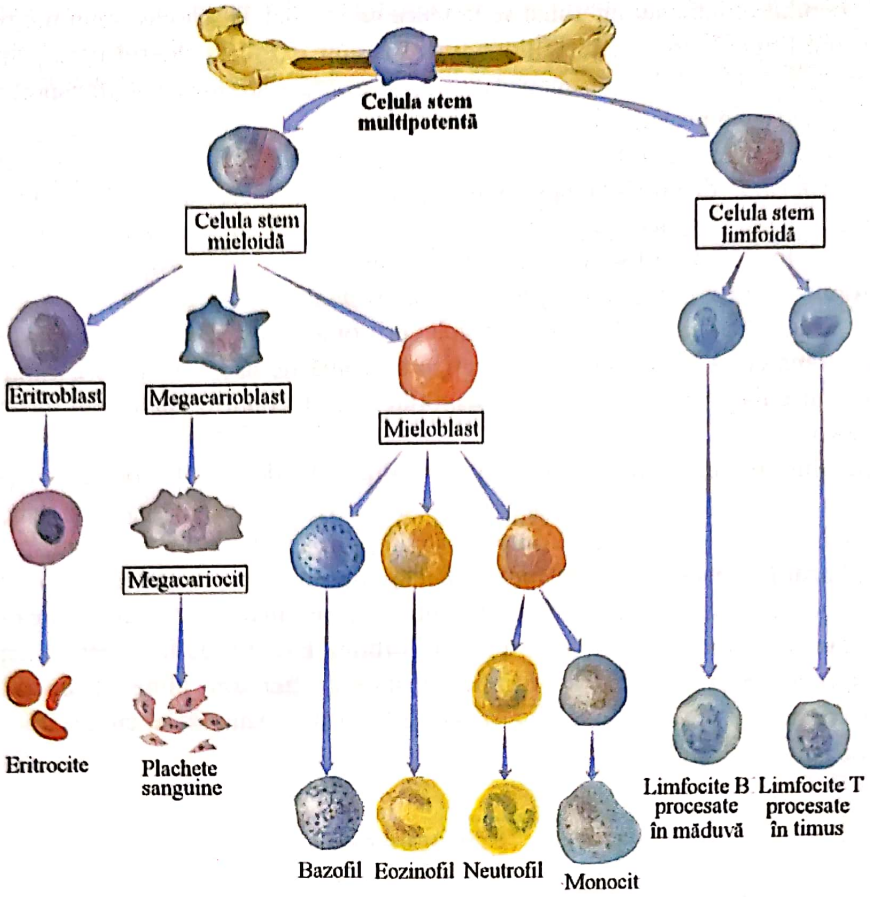


Figura 1.2. Formarea elementelor figurate ale sângelui în măduva hematogenă: celula stem multipotentă stă la baza formării tuturor elementelor figurate ale sângelui. Această celulă formează celule stem specializate, care produc diferitele tipuri de elemente figurate sanguine: hematii, plachete sanguine, granulocite, monocite, limfocite (după Mader, S., *Biology*, 4th ed, Ed. Wm. C. Brown Publishers, Dubuque, IA, USA, 1993, modificat).

Următoarea etapă intermediară a eritropoiezei este reprezentată de *reticulocit*. Normoblastul ortocromatic se desprinde de prelungirile celulei reticulare centrale, intră în legătură cu peretele capilar, pierde nucleul şi devine reticulocit.

Reticulocitul are o durată de viaţă de 1–3 zile, perioadă în care suportă un proces de maturare caracterizat de pierderea tuturor organitelor celulare (prin *autofagie* şi prin *ejecţie*) şi de definitivarea încărcării cu hemoglobină. Reticulocitul anucleat şi lipsit de organite celulare, încărcat cu hemoglobină constituie *eritrocitul*, care trece prin peretele capilar, în circulaţia sanguină. Poliribozomii şi ribozomii sunt organitele eliminate cel mai târziu, abia la 1–2 zile de la trecerea în torentul circulator. Celulele în citoplasma cărora sunt încă prezenţi corpusculii lui Palade[5] (poliribozomi şi ribozomi) sunt considerate încă reticulocite. În perioadele de eritropoieză intensă procentul de reticulocite din sânge creşte.

Durata eritropoiezei este de aproximativ cinci zile, din care trei zile sunt necesare formării reticulocitului.

Reglarea eritropoiezei

Rata eritropoiezei este controlată de cerinţele de oxigen ale ţesuturilor. În sprijinul acestei teorii vin observaţii privitoare la creşterea numărului de hematii la animalele transferate în zone de munte, precum şi ca urmare a producerii de hemoragii şi anemii consecutive. Reducerea concentraţiei de oxigen la nivel tisular determină secreţia de **eritropoietină**. Eritropoietina este o α–globulină nedializabilă, termostabilă, cu masa moleculară de 39–70 kD. Rinichii sintetizează 80–90% din necesarul de eritropoietină, restul fiind asigurat de sinteza hepatică.

[5] George Emil Palade, om de ştiinţă în domeniul biologiei celulare, cetăţean american originar din România, născut la Iaşi în 1912, laureat al Premiului Nobel. A fost membru de onoare al Academiei Române. La 12 martie 1986, Preşedintele Ronald Regan i-a decernat Medalia Naţională pentru merite deosebite în domeniul ştiinţei. G.E. Palade s-a stins la 8 octombrie 2008 în S.U.A.

Scanned with OKEN Scanner

Eritropoietina stimulează măduva osoasă în producerea de eritrocite. Punctul de acţiune al eritropoietinei nu este stimularea diviziunii eritroblaştilor ci accelerarea maturării acestora, cu scurtarea duratei eritropoiezei de la cinci zile la 2–4 zile (Hăulică). Timpul de înjumătăţire al eritropoietinei este de maxim 24 de ore, ceea ce asigură o mai mare flexibilitate în reglarea numărului de eritrocite.

Un rol important în eritropoieză revine **cianocobalaminei** (vitamina B_{12}) şi **acidului folic**, ambele substanţe necesare pentru sinteza fosfatului de timidină, la rândul lui esenţial pentru sinteza ADN. Scăderea sintezei de ADN prin insuficienţa acestor substanţe duce la întârzierea maturării eritroblastice. În plus, celulele eritroblastice ale măduvei osoase, în loc să prolifereze rapid, devin mai mari, transformându-se în megaloblaşti. Eritrocitul matur va avea o membrană subţire şi o formă neregulată. Megaloblaştii din circulaţie transportă normal oxigenul, dar au o viaţă foarte scurtă, doar 1/3–1/2 din normal, datorită fragilităţii lor membranare. Atrofia mucoasei gastrice duce la nesinteza factorului intrinsec şi consecutiv la imposibilitatea absorbţiei vitaminei B_{12}, consecinţa fiind *anemia pernicioasă*.

Eritroliza

Deşii eritrocitele nu au nucleu, mitocondrii sau reticul endoplasmic, citoplasma lor conţine totuşi sisteme enzimatice capabile să metabolizeze glucoza şi să formeze cantităţi reduse de adenozin trifosfat (ATP). ATP ajută, la rândul lui, la creşterea rezistenţei eritrocitelor. Totuşi, sistemul metabolic al eritrocitelor devine în scurt timp inactiv, iar aceste celule devin din ce în ce mai friabile. Membrana lor celulară devine foarte fragilă, predispusă la rupere, mai ales în timpul trecerii eritrocitelor prin vase sanguine cu diametru îngust. Hematiile cu defecte de conformaţie sunt reţinute selectiv din circulaţie şi distruse, proces denumit *eritroliză*, sau *hemoliză fiziologică*. Eritroliza se efectuează în splină, ficat, măduva osoasă şi în circulaţia generală. Procentul de eritrocite distruse intravascular este de 10%, restul de 90% revenind macrofagelor sistemului reticuloendotelial, în principal din ficat, splină şi măduva osoasă.

În circulaţia generală eritrocitele îmbătrânite sunt reţinute în momentul trecerii prin diverse paturi capilare, ca urmare a acţiunii asupra lor a diferite forţe hidrodinamice care depăşesc capacitatea de rezistenţă globulară. Hemoglobina eliberată din hematiile distruse intravascular este captată imediat de celulele macrofage din ficat (celulele Kupffer), splină sau măduvă osoasă.

În splină eritrocitele cu defecte de conformaţie sunt sechestrate la trecerea prin trabeculele pulpei roşii splenice. Spaţiile trabeculare au o lărgime de numai 3 μm, fiind, deci, mai mici decât diametrul hematiilor. Hematile îmbătrânite sechestrate în splină sunt, apoi, expuse atacului macrofagelor. Debitul sanguin splenic reprezintă, însă, doar 5% din debitul cardiac. În schimb, debitul sanguin hepatic reprezintă 55% din debitul cardiac. Astfel, un rol important în eritroliză revine ficatului, prin celulele Kupffer. După câteva ore sau zile, macrofagele eliberează fierul provenit din hemoglobină înapoi în sânge. Acest fier este transportat de către transferină fie în măduva osoasă, pentru producţia de noi eritrocite, fie în ficat şi în alte ţesuturi, pentru stocare sub formă de feritină. Porţiunea porfirinică a moleculei de hemoglobină este convertită de către macrofage, prin traversarea mai multor stadii, în pigmenţii biliari *bilirubina* sau *biliverdina*. Pigmenţii biliari sunt trecuţi din macrofage în sânge, fiind apoi excretaţi de către ficat prin bilă. Alte detalii privind degradarea hemoglobinei şi formarea pigmenţilor biliari sunt prezentate în subcapitolul *Pigmenţii biliari* din capitolul *Sistemul digestiv*.

Hemoglobina eliberată în urma hemolizei vasculare este legată de o proteină plasmatică (haptoglobina), împreună cu care este transportată la sistemul macrofagic, unde este degradată până la biliverdină sau bilirubină. Complexul hemoglobină-haptoglobină nu filtrează prin glomerulul renal. Când, însă, hemoliza vasculară este prea intensă, cantitatea limitată de haptoglobină poate deveni insuficientă pentru legarea întregii cantităţi de hemoglobină eliberată. Plasma capătă, în acest caz, culoare roşietică, iar procesul patologic este cunoscut sub numele de *hemoglobinemie*. Hemoglobina liberă filtrează prin glomerulul renal, dar este reabsorbită. Când pragul reabsorbţiei renale a hemoglobinei este depăşit, o parte din hemoglobină se elimină prin urină, conferind acesteia o culoare roşietică (*hemoglobinurie*).

Anemia

Anemia (literal: „fără sânge") este o reducere a numărului de eritrocite sau/şi a concentraţiei în hemoglobină a sângelui. Anemia este considerată funcţională când se datorează faptului că ţesuturile nu devin hipoxice din lipsă de efort, şi nu se sintetizează eritropoietină. Pierderile de sânge de orice cauză

Scanned with OKEN Scanner

(traumatisme, parazitism) pot, de asemenea, cauza anemie. O formă frecventă de anemie este anemia *feriprivă* a purceilor. Această formă de anemie este răspândită la purcei datorită creşterii rapide a acestora şi a necesarului unui volum sanguin aferent mai mare pe fondul unui aport deficitar de fier prin hrană (laptele matern). Insuficienţa aportului de fier determină producerea unei cantităţi insuficiente de hemoglobină. Anemia pote fi determinată şi de o producţie mică de eritrocite, ca rezultat al deficienţei în anumiţi factori nutritivi sau al distrugerii măduvei osoase, ceea ce este cunoscut sub numele de anemie *aplastică*.

Grupele sanguine la om

Landsteiner[6] a descoperit în anul 1901 cauzele accidentelor transfuzionale sanguine la om. El a constatat că eritrocitele umane conţin două tipuri de glicoproteine cu proprietăţi antigenice, pe care le-a numit **aglutinogene** şi le-a notat cu A şi B. Celor două antigene le corespund anticorpi plasmatici specifici notaţi α şi β, denumiţi **aglutinine**. Prezenţa aglutinogenelor şi a aglutininelor este condiţionată genetic. Astfel, la acelaşi individ nu pot coexista aglutinogenul şi aglutinina specifică. În funcţie de prezenţa unuia sau a altuia din cele două aglutinogene au fost descrise patru grupe sanguine:

– grupa O (de la „*ohne*" din limba germană = fără), caracterizată de absenţa oricărui aglutinogen membranar eritrocitar şi de prezenţa ambelor aglutinine, α şi β, în plasmă;

– grupa A, caracterizată de prezenţa aglutinogenului A pe membrana eritrocitelor şi de prezenţa aglutininei β în plasmă;

– grupa B, caracterizată de prezenţa aglutinogenului B pe membrana eritrocitelor şi de prezenţa aglutininei α în plasmă,

– grupa AB, caracterizată de prezenţa ambelor aglutinogene, A şi B, pe membrana eritrocitelor, în plasmă lipsind cele două aglutinine.

Cunoaşterea grupelor sanguine prezintă importanţă în cazul transfuziilor. Aglutinina α determină aglutinarea eritrocitelor care conţin aglutinogen A, iar aglutinina β determină aglutinarea eritrocitelor care conţin aglutinogen B. Astfel, punerea în contact a sângelui care conţine aglutinina şi aglutinogenul specifice determină aglutinarea eritrocitelor. În cazul transfuziilor, acest fapt duce la *şoc hemolitic*, caracterizat de aglutinarea intravasculară a eritrocitelor, urmată de hemoliză. Primitorul trebuie să nu conţină în plasma sa aglutinina specifică aglutinogenului sângelui transfuzionat. Indivizii din grupa O sunt donatori universali (către toate grupele sanguine umane), iar indivizii din grupa AB sunt primitori universali (de la toate grupele sanguine umane). Acest fapt este valabil în cazul transfuziilor mici, cu cantităţi de sânge sub 500 mL. În acest caz, efectul aglutininelor din sângele donatorului asupra hematiilor primitorului este neglijabil, datorită diluării lor în plasma sanguină a primitorului. În cazul transfuziilor cu cantităţi mari de sânge (peste 500 mL), sângele donatorului trebuie să fie exclusiv din aceeaşi grupă sanguină cu a primitorului, deoarece cantitatea mare de aglutinine din sângele donat poate determina aglutinarea hematiilor primitorului.

Factorul Rh

Uneori, chiar în cazul respectării compatibilităţii de sistem de grup OAB, apar accidente posttransfuzionale. Acest fapt a fost explicat tot de către Landsteiner în 1937. El a descoperit pe hematiile de maimuţă *Maccacus rhesus* un antigen notat Rh, antigen pe care ulterior l-a identificat şi pe hematiile umane. Antigenul Rh este prezent numai pe hematiile a 15% din populaţia umană. Aglutinina specifică nu este determinată genetic, ci apare în sânge în cursul vieţii, prin imunogeneză tipică la indivizii Rh-negativi care au beneficiat de transfuzii repetate sau hemoterapie cu sânge Rh-pozitiv. Prezenţa acestui sistem poate determina accidente transfuzionale. La mame Rh-negative, dezvoltarea unui făt Rh-pozitiv determină apariţia în sângele mamei a anticorpilor circulanţi anti-Rh. Chiar în aceste condiţii, sarcina curentă este dusă la

[6] Karl Landsteiner (1848 – 1943), biolog şi medic austriac născut la Baden, lângă Viena. A devenit celebru în 1902, în urma sistematizării grupelor sanguine la om pe baza identificării prezenţei aglutininelor din sânge. În 1930 a câştigat Premiul Nobel pentru fiziologie şi medicină. Împreună cu Al. S. Wiener a identificat factorul Rh, în 1937. A realizat cercetări de imunologie privitoare la sifilis şi poliomielită.

În 1911, Landsteiner a devenit profesor de Anatomie patologică la Universitatea din Viena, fără un salariu pe măsura postului său. Din 1922 până în 1939 a lucrat la Rockefeller Institute for Medical Research din New York, devenind cetăţean american din 1929. În 1939 a devenit profesor emerit la acelaşi Institut, unde a continuat să lucreze până în 1943 (din *Nobel Lectures, Physiology and Medicine 1922–1941, Elsevier Publishing Company*, Amsterdam, 1965).

Scanned with OKEN Scanner

termen datorită ritmului lent de producere a acestor anticorpi şi posibilităţii reduse de contact pre-partum între hematiile mamei şi cele ale fătului. La următoarea sarcină, însă, trecerea anticorpilor anti-Rh de la mamă la făt determină accidente de incompatibilitate cu icter hemolitic, eritroblastoză a nou-născutului sau chiar avort precoce.

Grupele sanguine la animale

Majoritatea speciilor de animale de fermă au pe suprafaţa hematiilor un număr mai mare de antigene (*factori sanguini*) decît omul. Aceşti factori sanguini sunt produşi de gene aparţinând diferiţilor loci cromosomali. Pe locii respectivi pot alterna un număr diferit de alele. Totalitatea factorilor sanguini produşi de către un locus cromosomial formează la animale un *sistem de grupă sanguină*. Fiecare sistem de grupă sanguină se caracterizează printr-un număr mai mare sau mai mic de factori şi de grupări alelice. La cal, vacă, oaie, porc şi păsări de fermă, cercetările în domeniu sunt de nivel relativ ridicat şi în plin proces de desfăşurare.

Cercetările în domeniu pot conduce la descoperirea de noi factori de grupă sanguină. La vacă, de exemplu, au fost identificaţi până la nivelul anului 2001[7] aproape 100 de factori sanguini grupaţi în 13 sisteme de grupe sanguine. Cele 13 sisteme de grupe sanguine la vacă au corespondenţă într-un număr de 13 loci cromozomali. Pe cei 13 loci alternează un număr de peste 300 de alele (tabelul 1.6).

Tabelul 1.6

Sistemele de grupă sanguină şi grupele sanguine cunoscute până în anul 1974, la vacă (după Granciu, I., Duică S., Cureu, I., 1973, şi Kolb, E., 1974)

Sistemul de grupă sang.	Numărul factorilor	Factorii de grupă sanguină (antigenele)	Numărul de alele
A	6	A_1 A_2 D_1 D_2 HZ′	10
B	36	BG_1 G_2 G_3 I_1 I_2 KO_1 O_2O_3OxP$_1$P$_2$ QT_1 T_2 Y_1 Y_2 A′B′D′E′$_1$ E′$_2$ E′$_3$ F′ G I′ J′$_1$ J′$_2$ K′ O′ P′ Q′ Y′ B″ G″	Peste 100
C	10	C_1 C_2 R_1 R_2 W X_1 X_2 EC′ L′	35
FV	4	F_1 F_2 V_1 V_2	4
J	3	J_1 J_2 Oo	4
L	1	L	2
M	3	M_1 M_2 Mo	3
SU	8	SU U′ H′ U″ *S″ So* U_2	20
Z	2	Z Z+	3
R′S′	2	R′ *S′*	2
T′	1	T′	2
N′	1	*N′*	2

Din analiza tebelului 1.6 rezultă că cel mai mare număr de factori antigenici îl prezintă grupele B şi C. Dat fiind numărul mare de factori de grupă sanguină la vacă, posibilităţile de combinare sunt numeroase (pot atinge un bilion). Fiecare vacă poate avea propriul echipament de factori de grupă sanguină pe baza căruia poate fi identificată (tabelul 1.7). Studiul acestor grupe sanguine poate fi util mai ales în cercetările privind originea unui animal; este suficientă determinarea factorilor de grupă sanguină ai mamei şi ai tatălui presupus genitor.

Tabelul 1.7

Un exemplu de formulă de grupă sanguină posibilă la o vacă (după Kolb, E., 1974)

Sistemul de grupă sanguină	AH	B	C	FY	J	L	M	SU	Z	Z′	D
Factorii de grupă sanguină	A/–	B, T_1, A_2′, E_3′	C_2, W, E	–/V	–	–	-	S/U_1	–	–	–

[7] În anul 1965, în literatură erau cunoscuţi la vacă doar 51 de factori de grupă sanguină grupaţi în 11 sisteme de grupă sanguină (Kolb, 1974). În anul 1973 numărul factorilor de grupă sanguină cunoscuţi la vacă se ridica la 77 factori grupaţi în 12 sisteme de grupă sanguină (Granciu, 1973).

Scanned with OKEN Scanner

Pentru determinarea grupelor sanguine la vacă sunt necesare seruri conținând fiecare aglutinina specifică unui factor sanguin. Aceste seruri sunt obținute prin imunizare repetată a bovinelor cu ajutorul hematiilor conținând factori sanguini cunoscuți (izoimunizare). La obținerea acestor seruri pot fi folosite în oarecare măsură oaia, iepurele și capra (heteroimunizare).

Organismul nu produce aglutinine decât împotriva factorilor de grup sanguin pe care el nu îi posedă: fiecare factor antigenic de pe globulele roșii inoculate se comportă ca un antigen specific. Antiserurile obținute în aceste condiții conțin numeroase aglutinine antifactori globulari. Pentru a prepara seruri conținând un singur antifactor, ceilalți factori trebuie eliminați, ceea ce se realizează prin saturare cu ajutorul hematiilor conținând aglutinogenele corespunzătoare. Cercetările privind grupele sanguine la rumegătoare implică, deci, echipamente, animale de experiență și laboratoare speciale. În general bovinele conțin pe hematiile lor între cinci și 15 factori de grup sanguin (tabelul 1.7). În exemplul din tabelul 1.7, animalul considerat posedă 11 factori de grupă sanguină.

Rasele de taurine se caracterizează prin apartenență la anumite sisteme de grupă sanguină. S-a reușit stabilirea de corelații semnificative între însușirile productive și apartenența la anumite grupe sanguine, pe baza unor gene care determină grupa sanguină și se transmit înlănțuit cu cele care determină potențialul productiv.

La cal au fost identificați, după Granciu, 16 (după Rudas, 20) factori sanguini aranjați în opt sisteme de grupă sanguină, cu 25 de alele (tabelul 1.8).

Tabelul 1.8

Grupele sanguine la cal (Granciu, I., 1973, după Stormont)

Sistemul de grupă sanguină	Numărul de factori	Factorii	Numărul de alele
A	4	A_1, A_2, A′, H	5
D	2	D, J	3
P	3	P1, P2, P′	3
Q	3	Q, R, S	6
C	1	C	2
K	1	K	2
T	1	T	2
U	1	U	2
Total: 8	16	–	25

La porc au fost identificați 32 de factori sanguini grupați în 14 sisteme de grupă sanguină (notate A, B, C, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O), cu 45 de alele. La oaie au fost identificați 35 de factori sanguini grupați în 7 sisteme de grupă sanguină (notate A, B, C, D, M, R-O, X-Z), cu 67 factori alelici. Găina prezintă 57 aglutinogene grupate în 12 sisteme de grupă sanguină, cu 57 factori alelici (Granciu, I., Duică, S. și Cureu, I., 1973). La măgar au fost identificați doar doi factori de grupă sanguină: B și M. La bardou (produs din încrucișarea calului cu măgarul) au fost identificați 11 factori aglutinogenici: A, B, C, D, E, F, G, H, I, J și K (după Kolb, E., 1974). De menționat că aceste date au fost valabile până la nivelul anului 1974. Cercetări ulterioare pot, eventual, adăuga noi date. În tabelul 1.9 sunt prezentate date mai recente privitoare la numărul sistemelor de grupă sanguină și numărul antigenelor la câteva specii de animale.

Cunoașterea grupelor sanguine prezintă importanță în stabilirea identității (fiecare vacă are propria ei formulă de grupă sanguină) și a paternității indivizilor (factorii de grupă sanguină se transmit ereditar). Pe baza grupelor sanguine pot fi dirijate cu anticipație lucrările de selecție și ameliorare, prin alegerea reproducătorilor cu însușirile dorite. Grupele sanguine permit studierea filogeniei raselor și a gradului de homo- sau heterozigoție. Transmițându-se ereditar, grupele sanguine pot avea rol de markeri genetici ai animalelor cu producții ridicate. Pe baza grupelor sanguine pot fi stabilite compatibilitățile pentru transfuzii.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1.9

Numărul sistemelor de grupă sanguină şi numărul antigenelor identificate la diferite specii de animale (după Rudas, P., *Veterinary physiology*, 2001)

Specia	Numărul sistemelor de grupă sanguină	Numărul antigenelor	Specia	Numărul sistemelor de grupă sanguină	Numărul antigenelor
Vacă	13	Aprox. 100	Porc	15	50
Oaie	8	Aprox. 80	Câine	12	13
Cal	8	Aprox. 20	Pisică	1	2

Boala hemolitică a nou-născuţilor descrisă la cal şi porc se datorează faptului că datorită placentei endoteliocoriale anticorpii din sângele mamei nu trec la făt. Imunoglobulinele ingerate odată cu colostrul pot fi absorbite, însă, determinând, la 36–48 ore după fătare, hemoliză şi icter, ceea ce poate fi prevenit prin alăptare artificială. Fenomenul se datorează unor antigene Rh-*like* formate doar postnatal.

PLACHETELE SANGUINE

Plachetele sanguine sunt fragmente citoplasmatice cu formă neregulată, cu dimensiuni de 3–4 μm, rezultate din fragmentarea *megacariocitelor*. Numărul plachetelor sanguine prezintă variaţii în funcţie de specie (vezi tabelul 1.4), variaţii diurne (minim noaptea) şi variaţii în funcţie de starea fiziologică a animalului (maxim în timpul ovulaţiei). Sângele păsărilor conţine trombocite în locul plachetelor sanguine. Trombocitele sunt celule cu formă ovală, cu nucleu ovoid, amplasat central.

În citoplasma plachetelor sanguine există factori activi cum ar fi: 1) molecule contractile de actomiozină, 2) resturi de reticul endoplasmic şi aparat Golgi care sintetizează enzime diverse şi stochează cantităţi importante da Ca^{2+},3) mitocondrii capabile să sintetizeze adenozintrifosfat şi adenozindifosfat, 4) sisteme enzimatice care sintetizează prostaglandine cu rol în diferite reacţii vasculare şi tisulare, 5) factorul stabilizator al fibrinei cu rol în coagularea sângelui. Un alt component din citoplasma plachetelor sanguine este o proteină importantă, denumită factor *stabilizator al fibrinei*, cu rol în finalizarea formării cheagului sanguin. Plachetele sanguine conţin un sortiment variat de enzime, precum şi 8 dintre cei 12 factori ai coagulării.

Durata de viaţă a plachetelor sanguine este relativ scurtă, având un timp de înjumătăţire de 8–12 zile. Reţinerea şi îndepărtarea lor din circulaţie este efectuată de către macrofagele capilarelor sinusoide, în principal din splină. Ablaţia splinei este urmată de o *trombocitemie* cu o durată de câteva luni.

Principala funcţie a plachetelor sanguine este participarea la procesul de hemostază fiziologică (vezi mai jos). Plachetele sanguine stochează circa 2% din totalul de serotonină şi L-triptofan (precursor al serotoninei). Spre deosebire de serotonină, L-triptofanul traversează bariera hematoencefalică. Ambele substanţe sunt implicate în reglarea apetitului, a ciclului somn-veghe şi a diferitelor bioritmuri.

HEMOSTAZA FIZIOLOGICĂ

Pentru ca sângele să-şi poată îndeplini funcţiile, o condiţie primordială este ca el să circule prin sistemul închis de vase sanguine. Vasele pot fi, însă, deschise prin diferite mecanisme patologice sau accidental. Oprirea pierderii din vase a sângelui se realizează prin *hemostază*. Hemostaza se declanşează la lezarea sau ruperea unui vas sanguin şi constă în derularea următoarelor evenimente: 1. vasoconstricţia; 2. formarea trombusului plachetar; 3. coagularea sângelui şi, eventual, 4. formarea în cheagul de sânge a unui ţesut conjunctiv fibros, cu rol de închidere definitivă a soluţiei de continuitate din peretele vascular.

Scanned with OKEN Scanner

VASOCONSTRICȚIA

Lezarea unui vas sanguin prin secționare sau rupere determină imediat vasoconstricție. Vasoconstricția se realizează prin mecanism nervos local ca urmare a stimulării terminațiilor nervoase senzitive din peretele vascular, dar și prin mecanisme umorale, sub acțiunea factorilor umorali locali (în principal *serotonină*) eliberați din celulele lezate sau de către plachetele sanguine circulante.

FORMAREA TROMBUSULUI (CHEAGULUI) PLACHETAR

Când vasul lezat este mic, închiderea lui se face mai degrabă printr-un trombus plachetar decât printr-un cheag de sânge (fig. 1.3). În astfel de situații, plachetele care vin în contact cu suprafața lezată se măresc în volum, emit numeroase prelungiri (pseudopode), devin aderente la suprafața lezată și se contractă. În plachetele aderate și contractate urmează *reacția de eliberare* (vezi mai jos), prin care sunt eliberate substanțe (ADP și tromboxan A) ce determină aderarea altor plachete, crescând numărul acestora pe suprafața lezată. Activarea succesivă și aderența a noi și noi plachete sanguine determină formarea trombusului plachetar. În același timp, plachetele eliberează serotonină, ce determină vasoconstricție locală.

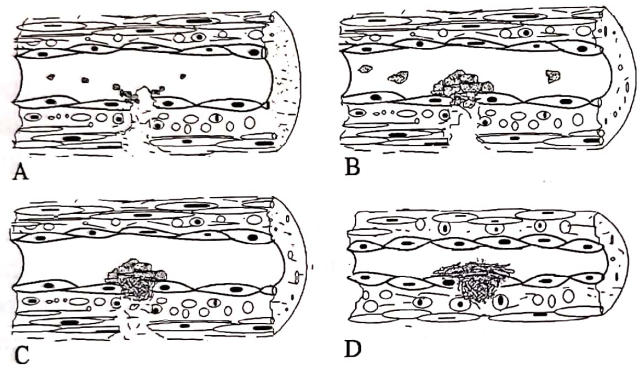


Figura 1.3. Formarea trombului alb plachetar: A – plachetele sanguine contactează endoteliul lezionat; B – adeziunea plachetară; C – agregarea plachetelor sanguine; D – tromb plachetar incomplet format, cu rețea de fibrina în curs de formare; E – trombul plachetar cu rețeaua de fibrină și vasoconstricția locală (original).

Reacția plachetară de eliberare. Așa după cum a fost menționat mai sus, după aderarea la suprafața lezată, în plachetele sanguine urmează reacția de eliberare. Această reacție este rezultatul contracției filamentelor de actomiozină și are ca rezultat evacuarea conținutului lor granular, în principal reprezentat de ADP, serotonină, tromboxan și Ca^{2+}. Ca^{2+} este necesar pentru coagularea sângelui, serotonina are efect vasoconstrictor local, iar ADP-ul determină agregarea de noi plăcuțe. Eliberarea ADP este urmată rapid de formarea și eliberarea de tromboxan A_2 (TXA_2). TXA_2 este un vasoconstrictor local, dar și un puternic agregator de plachete, care stimulează, astfel, procesul hemostazic. TXA_2 este sintetizat în citoplasma plăcuțelor pornindu-se de la fosfolipide membranare:

fosfolipide membranare plachetare → acid arahidonic → prostaglandine (PGG_2 și PGH_2) → tromboxan A_2

Acidul acetilsalicilic împiedică convertirea acidului arahidonic la prostaglandine, întârziind sau blocând hemostaza.

Trombusul plachetar poate el însuși să oprească scurgerea sângelui dacă ruptura vasculară este mică. În cazul în care leziunea vasculară este mare, la trombusul plachetar trebuie adăugat un tromb sanguin pentru oprirea definitivă a sângerării. Trombul sanguin rezultă din coagularea sângelui (vezi mai jos).

COAGULAREA SÂNGELUI

Procesul de coagulare a sângelui este declanșat de substanțe activatoare eliberate din peretele vascular și din plachetele sanguine, precum și de către proteine plasmatice.

Scanned with OKEN Scanner

Factorii coagulării. În sânge şi ţesuturi au fost identificate peste 50 de substanţe care intervin în coagularea sângelui. Unele favorizează coagularea, fiind denumite substanţe *procoagulante*, iar altele se opun coagulării, fiind denumite substanţe *anticoagulante*. Realizarea sau nu a coagulării depinde de echilibrul dintre aceste două grupuri de substanţe. Elementele esenţiale pentru coagularea sângelui se află în sânge sau ţesuturi, aşteptând să fie activate. Aceste elemente sunt cunoscute sub denumirea generică de factori ai coagulării şi sunt prezentate în tabelul 1.10.

Factorii coagulării sunt notaţi cu cifre romane de la I la V şi de la VII la XIII (factorul VI nu există, el a fost iniţial descris, dar în mod greşit). Fiecărei cifre romane îi corespunde un sinonim. Primii patru factori sunt cunoscuţi, obişnuit, prin denumirea lor comună. Ceilalţi factori sunt cunoscuţi sub denumirea cifrei romane cu care sunt notaţi. Cu excepţia Ca^{2+} (factorul IV), a tromboplastinei tisulare (factorul III) şi a factorului XIII (factorul stabilizator al fibrinei), toţi ceilalţi factori ai coagulării sunt sintetizaţi în ficat. Ca^{2+} este necesar pentru declanşarea majorităţii reacţiilor de coagulare, iar vitamina K este necesară pentru sinteza hepatică a protrombinei (factorul II), a proconvertinei (factorul VII), a factorului antihemofilic B (factorul IX) şi a factorului Stuart-Prower (factorul X).

Declanşarea coagulării; mecanismele de coagulare a sângelui. Două sunt mecanismele recunoscute ca activatoare ale coagulării. Dacă coagularea este declanşată prin „traumatizarea" sângelui însuşi, mecanismul coagulării este cel intrinsec. Dacă coagularea este declanşată de contactul sângelui cu ţesuturi extravasculare sau cu suprafaţa ruptă a endoteliului vascular, mecanismul coagulării este cel extrinsec. În ambele mecanisme, rezultatul este activarea factorului Stuart Prower (factorul X, fig. 1.4).

Mecanismul intrinsec de coagulare a sângelui. În cazul mecanismului *intrinsec* de declanşare a coagulării, o afecţiune sanguină sau contactul cu colagenul din peretele vascular lezat determină activarea factorului XII şi eliberarea fosfolipidelor plachetare. Activarea factorului XII declanşează o cascadă de reacţii: factorul XII activat (XIIa) activează la rândul lui factorul XI pe care îl transformă în factorul XI activat (XIa). Factorul XIa acţionează împreună cu Ca^{2+} (factorul IV) asupra factorului IX transformându-l în factorul IX activat (IXa). Factorul IXa acţionează simultan cu Ca^{2+}, fosfolipidele plachetare (factorul III) şi factorul VIII asupra factorului X transformându-l în *factorul X activat* (Xa).

Tabelul 1.10

Factorii coagulării sângelui[8], denumire comună şi sinonime[9]

Factorul	Denumire comună şi sinonime
Factorul I	**Fibrinogen**
Factorul II	**Protrombină**
Factorul III	**Tromboplastină; tromboplastină tisulară**; factor tisular
Factorul IV	**Ioni de calciu**
Factorul V	Globulină acceleratoare; proaccelerină; factor labil
Factorul VII	Activator al conversiei protrombinei serice; proconvertină
Factorul VIII	Factor antihemofilic A; globulină antihemofilică; cofactorul I plachetar
Factorul IX	Factorul antihemofilic B; factorul Christmas; componentul tromboplastinic al plasmei
Factirul X	Factorul Stuart-Prower; autotrombină III protrombokinazică
Factorul XI	Antecedent al tromboplastinei plasmatice (PTA)
Factorul XII	Factorul Hageman
Factorul XIII	Protransglutaminaza plasmatică, factorul stabilizator al fibrinei (FSF); fibrinaza

Mecanismul extrinsec de coagulare a sângelui. Acest mecanism al coagulării asigură activarea mai directă a factorului X şi, astfel, produce trombină şi fibrină într-o cantitate mai mare decât mecanismul intrinsec. Eficienţa mai mare a acestui mecanism este necesară când vasele sunt rupte, iar ţesutul înconjurător este lezat. În acest caz, al mecanismului coagulării extrinseci, ţesutul lezat eliberează un complex de factori denumiţi generic *tromboplastină tisulară*, ce include în special fosfolipide din membranele tisulare şi un complex lipoproteic ce conţine o glicoproteină importantă ce funcţionează ca o enzimă proteolitică. Tromboplastina tisulară se combină cu *factorul VII* şi, în prezenţa fosfolipidelor tisulare şi a Ca^{2+}, acţionează asupra factorului X, transformându-l în *factorul X activat* (Xa).

[8] Nomenclatura recomandată de *International Committee on Haemostasis and Thrombosis*.
[9] Denumirea comună este scrisă cu litere **Bold**.

Scanned with OKEN Scanner

Din momentul activării factorului X, cele două mecanisme, extrinsec şi intrinsec, urmează o cale comună: factorul Xa se combină cu factorul V şi cu fosfolipidele tisulare sau plachetare în prezenţa Ca^{2+} pentru a forma complexul **activator al protrombinei**. Acesta acţionează asupra protrombinei transformând-o, în prezenţa Ca^{2+}, în *trombină*. Trombina activează procesul final al coagulării, care constă în polimerizarea monomerilor de fibrinogen în filamente de *fibrină* ce formează cheagul într-un interval de 10–15 secunde.

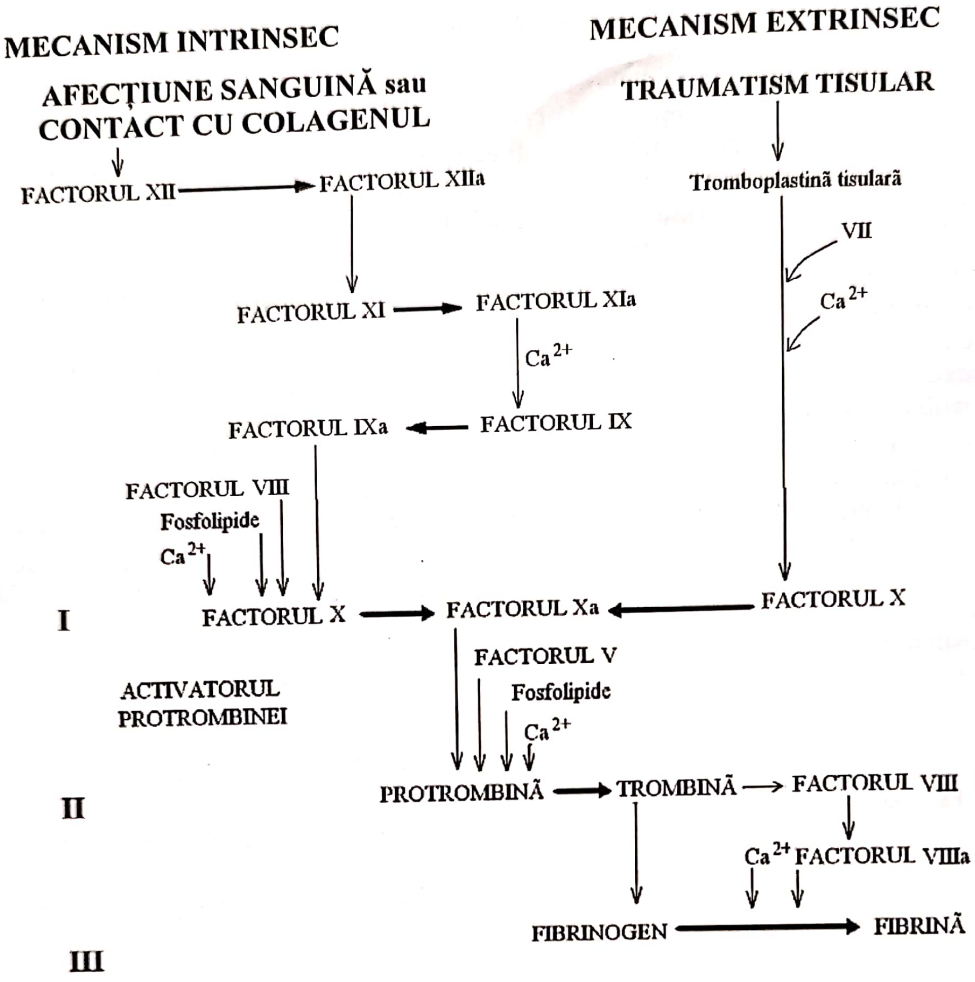


Figura 1.4. Schema mecanismelor intrinsec şi extrinsec de coagulare a sângelui, cu delimitarea celor trei etape ale coagulării. Cele două mecanisme, intrinsec şi extrinsec, au cauze declanşatoare diferite: afecţiuni sanguine şi, respectiv, traumatisme tisulare. După activarea factorului X, coagularea decurge identic pentru ambele mecanisme (după Guyton, A., *Fiziologie. Fiziologie umană şi mecanismele bolilor*. Ed. Medicală Amaltea, W.B. Saunders, 1997 şi Reece, W.O., *Physiology of domestic animals*, W & W, 1996, modificat).

Protrombina şi fibrinogenul

Protrombina este o proteină plasmatică (o α_2-globulină) care se scindează uşor în componentele mai mici, dintre care una este *trombina*. Protrombina este sintetizată continuu în ficat, fiind permanent utilizată în procesul de coagulare. În afecţiuni hepatice sau în deficit de vitamina K, ficatul diminuează producţia de protrombină, concentraţia acesteia scăzând rapid în sânge, ceea ce prelungeşte timpul de coagulare, apărând tendinţa de hemoragie.

Fibrinogenul este o proteină plasmatică cu masă moleculară mare (340 kD) şi o concentraţie plasmatică cuprinsă între 100 şi 700 mg/dL. Ca şi protrombina, fibrinogenul este sintetizat în ficat, afecţiunile hepatice fiind însoţite de scăderea concentraţiei plasmatice a fibrinogenului. Datorită greutăţii sale moleculare mari, trecerea fibrinogenului prin porii capilarelor este foarte redusă, ceea ce explică coagularea sa slabă a lichidelor interstiţiale. Creşteri patologice ale permeabilităţii capilarelor determină trecerea fibrinogenului în fluidul interstiţial, ducând la creşterea capacităţii acestuia de coagulare la valori comparabile cu ale plasmei sanguine.

Scanned with OKEN Scanner

Conversia fibrinogenului în fibrină. Formarea cheagului

Cheagul sanguin începe să se formeze la 15–20 s de la producerea leziunii vasculare, dacă aceasta este severă, şi la 1–2 min, dacă este minoră.

Sub acţiunea trombinei, care este o enzimă proteolitică, din molecula de fibrinogen sunt îndepărtate patru peptide cu masă moleculară mică, rămânând monomerul de fibrină. Monomerii de fibrină polimerizează foarte rapid formând filamente lungi de fibrină, care construiesc reticulul cheagului, în care sunt reţinute elementele figurate. Sub acţiunea *factorului stabilizator al fibrinei* din trombocite, între moleculele monomer de fibrină se stabilesc legături covalente, iar între filamentele vecine de fibrină se stabilesc legături transversale. În acest fel, rezistenţa reţelei tridimensionale de fibrină creşte foarte mult.

Cheagul sanguin este alcătuit din reţeaua filamentelor de fibrină orientate în toate direcţiile, reţea în care sunt înglobate elementele figurate ale sângelui şi ser. În tabelul 1.11 sunt prezentate date referitoare la numărul plachete sanguine şi timpul de coagulare a sângelui la câteva specii de animale. Pentru desfăşurarea normală a hemostazei sunt necesare integritatea peretelui vascular, a funcţiei trombocitare şi a acţiunii sistemelor pro- şi anticoagulante.

Tabelul 1.11

Valorile normale ale numărului de plachete sanguine (trombocite, la păsări) şi ale timpului de coagulare al sângelui la câteva specii de animale

Specia	Plachete sanguine (10^3/mm^3)	Timpul de coagulare a sângelui (minute)	Specia	Plachete sanguine (10^3/mm^3)	Timpul de coagulare a sângelui (minute)
Iepure	125–250	6–8	Maimuţă	100–400	2
Cobai	120–132	4,3–4,5	Broască	3–30	–
Şobolan	200–600	4–5	Pisică	100–500	1,8–4
Şoarece	200–400	1,5–3	Porumbel	60–90	1–3
Hamster	336–587	1–3			

Retracţia cheagului

După câteva minute de la formarea sa, cheagul începe să se contracte şi să elimine, timp de 20–60 de minute, cea mai mare parte din lichidul pe care îl conţine, *serul*. Retracţia cheagului este condiţionată de prezenţa plachetelor sanguine. Plachetele sanguine sunt fixate pe filamentele de fibrină, astfel încât pot contribui la legarea filamentelor între ele. În plus, plachetele înglobate în cheag continuă să elibereze substanţe procoagulante, printre care şi factorul stabilizator al fibrinei, care, la rândul lui, determină legarea a tot mai multe filamente de fibrină între ele. Pe măsura retracţiei cheagului, marginile vasului lezat se apropie, ceea ce constituie o contribuţie finală la hemostază

Liza cheagurilor de sânge – rolul plasminei

În plasma sanguină se află o euglobulină denumită *plasminogen* sau *profibrinolizină*. Când aceasta este activată, ea se transformă în plasmină sau fibrinolizină. Această proteină activată are proprietăţi enzimatice asemănătoare tripsinei: hidrolizează filamente de fibrină precum şi alţi factori ai coagulării. Activarea plasminogenului este efectuată de către o substanţă denumită *activatorul plasminogenului*, sintetizat de endoteliul vascular lezat, la 1–2 zile de la formarea cheagului. Plasminogenul asigură, astfel, reluarea circulaţiei în vasele sanguine mici, frecvent obturate de microcoaguli.

Particularităţi de specie privind coagularea sângelui

La mamiferele marine şi la reptile, absenţa factorului XII (un factor al mecanismului intrinsec) prelungeşte timpul de coagulare a sângelui. La păsări, coagularea sângelui este dependentă de mecanismul extrinsec (necesită tromboplastină tisulară), factorul de contact al mecanismului intrinsec lipsind. De aceea, la păsări este preferabilă recoltarea sângelui pe anticoagulant şi utilizarea plasmei pentru diferite analize biochimice, în măsura în care utilizarea plasmei este compatibilă cu analiza dorită.

Scanned with OKEN Scanner

Prevenirea coagulării sângelui în sistemul vascular

Unul din principalii factori care previne coagularea intravasculară a sângelui este *starea de netezime a suprafeței endoteliului vascular*. Când aceasta devine rugoasă, în urma leziunilor, de exemplu, sunt activați factorul XII și trombocitele, declanșându-se coagularea sângelui prin mecanism intrinsec. Când sângele este recoltat prin puncție cu acul (evitându-se, astfel, contactul cu suprafața lezionată a vasului) și este colectat în eprubete parafinate, acesta nu mai coagulează.

Un alt factor care previne coagularea intravasculară a sângelui îl reprezintă îndepărtarea continuă a trombinei din sânge: acest fapt este realizat chiar de către *fibrină*, care absoarbe pe filamentele respective moleculele de trombină, împiedicând răspândirea trombinei în circulație și extinderea coagulului. De asemenea, *antitrombina III* inactivează trombina.

Cel de-al treilea factor anticoagulant natural al sângelui este *heparina*. Heparina acționează prin combinarea cu antitrombina III, stimulându-i, astfel, activitatea de peste 100 de ori, ducând la îndepărtarea aproape instantanee a trombinei din sânge. Heparina este sintetizată de numeroase celule, dar cantitățile cele mai mari de heparină sunt produse de către mastocite și de către neutrofile. Mastocitele se află în număr mare în jurul capilarelor pulmonare și hepatice, unde circulația venoasă lentă favorizează formarea de microcoaguli. Pentru scopuri terapeutice, heparina se extrage din țesutul mucosal intestinal de porc și pulmonar de vacă. Cercetări recente arată că, mai important decât rolul anticoagulant, heparina are rol în mecanismele de apărare împotriva invaziilor bacteriene sau virale, la nivelul porților de intrare a acestora în organism.

PLASMA SANGUINĂ

În sângele recoltat pe anticoagulant și lăsat în repaus elementele figurate sedimentează, separându-se de partea lichidă a sângelui, *plasma sanguină*. În sângele recoltat fără anticoagulant, la scurt timp de la recoltare se formează coagulul, iar partea lichidă rămasă constituie *serul*.

Compoziția plasmei sanguine diferă de cea a serului prin aceea că plasma conține fibrinogen și protrombină în loc de trombină. Plasma sanguină și serul au culoare gălbuie mai mult sau mai puțin intensă datorită conținutului în pigmenți biliari (bilirubină), caroteni și alți pigmenți. Culoarea galben-intens a plasmei de cal este datorată în principal bilirubinei; plasma sanguină de porc, câine și pisică nu conține normal decât concentrații mici de pigmenți. În icter, concentrația pigmenților biliari în sânge este crescută. Plasma sanguină poate conține, teoretic, toate substanțele care există într-o formă chimică în organism deoarece ea constituie mediul de schimb între sânge și celulele organismului. Apa reprezintă circa 92% din totalul plasmei. Dintre substanțele dizolvate sau suspendate în plasmă, proteinele sunt cele mai abundente, reprezentând 4–8 g/dL de plasmă (tabelul 1.12).

Tabelul 1.12

Concentrația în proteine a serului la câteva specii de animale de fermă, animale de companie și animale de laborator (în %, după Kolb, E., *Physiologie des animaux domestiques*, 1974)

Specia	Concentrația proteică a serului (media și limitele)	Specia	Concentrația proteică a serului (media și limitele)
Cal	6,8 (6,6–7,6)	Iepure domestic	7,2 (6,0–8,3)
Vacă	6,7 (6,4–7,1)	Cobai	6,2 (5,6–6,5)
Oaie	6,5 (6,2–7,0)	Șobolan	6,3 (5,9–6,8)
Porc	7,5 (6,5–8,5)	Găină	4,7 (4,3–5,3)
Câine	6,7 (6,1–7,5)		

Conținutul în proteine al plasmei sanguine scade în caz de alimentație carențată în proteine. Prin electroforeză au fost identificate mai multe fracții proteice plasmatice: albumine, diferite globuline (notate cu litere grecești: α, β și γ) și fibrinogen (tabelul 1.13).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1.13

Fracţiile proteice ale serului la om şi la câteva specii de animale de fermă
(după Kolb, E., *Physiologie des animaux domestic*, Vigot Frères Ed., 1974)

Specia	Albumine	α-globuline	β-globuline	γ-globuline	Fibrinogen (mg/100 mL)
	(% din proteinele totale)				
Om	61	14	10	15	
Cal	40	16	23	21	300 (260–350)
Vacă	44	14	11	31	600 (400–700)
Oaie	42	18	9	31	360 (250–450)
Porc	45	17	18	20	500 (350–650)

Dintre proteinele plasmatice, **albuminele** reprezintă 40–60%. Albuminele plasmatice au un turn-over foarte rapid, reînnoirea lor efectuându-se în ficat. Albuminele realizează principala forţă oncotică a plasmei sanguine şi au important rol în transportul sanguin al diferitelor substanţe. În mod deosebit albuminele plasmatice sunt implicate în transportul acizilor graşi şi al pigmenţilor biliari. Fracţia albuminică scade mai ales în caz de afecţiuni ale ficatului, albuminele fiind sintetizate în cea mai mare parte în acest organ. Următoarea fracţie proteică plasmatică, din punct de vedere cantitativ este reprezentată de **globulinele** α, β şi γ. Globulinele sunt sintetizate în ficat şi în celulele sistemului reticuloendotelial. Globulinele α şi β servesc ca substrat pentru noi sinteze sau au funcţie de transport. Globulinele α şi β servesc pentru transportul colesterolului, al hormonilor steroizi, al fosfatidelor şi al acizilor graşi. O β_1-globulină serveşte pentru transportul metalelor grele: fier, cupru şi zinc. Concentraţia acestei globuline condiţionează puterea de fixare a fierului de către plasma sanguină a animalelor domestice.

Fracţia γ-globulinică conţine proteine foarte heterogene, cu proprietăţi de anticorpi (imunoglobuline). În categoria γ-globulinelor intră şi *precipitinele*, *aglutininele* şi *lizinele*. O creştere a concentraţiei γ-globulinelor se întâlneşte în boli infecţioase cronice. Imunizarea animalelor domestice determină creşterea γ-globulinelor plasmatice. Colostrul conţine cantităţi însemnate de γ-globuline care conferă imunitate pasivă nou-născutului. Imunizarea pasivă a nou-născutului prin ingestia de colostru este importantă la cal, vacă, porc, oaie şi capră, deoarece la aceste specii anticorpii nu pot fi transmişi fetusului în timpul vieţii intrauterine, datorită lipsei de permeabilitate a placentei.

Printre proteinele plasmatice, un loc important ocupă **enzimele**, eliberate în sânge de către diferite organe (tabelul 1.14). Astfel, sângele conţine hidrolaze (esteraze, carbohidraze, proteaze, dezaminaze), transferaze (transaminaze: *alaninaminotransferaza*, *aspartataminotransferaza*, *γ-glutamiltransferaza*), transhidrogenaze (*lacticdehidrogenaza*, *malicdehidrogenaza*) etc.

Tabelul 1.14

Activitatea unor enzime serice la diferite specii de animale (în U/L, după J.W. Boyd:
The interpretation of serum biochemistry-Test in domestic animals. Vet. Clin. Path 143(2):7–14, 1984)

Specificare	Câine	Pisică	Cal	Vacă
ALT(GPT)*	8–57	8–53	3–21	7–35
AST (GOT)**	9–49	9–40	116–287	45–110
Fosfatază alcalină	11–100	12–65	70–227	18–153
GGT***	1 –10	2–12	3–22	5–26
Creatin kinază	14 –120	17–150	43–166	14–107
Amilază	270–1462	371–1193	47–188	41–98
Lipază	16–200	0–50		

* Alanin aminotransferază (*glutamat piruvat-transferază*)
** Aspartat aminotransferază (*glutamat oxaloacetat-transferază*)
*** *γ-glutamil-transferază.*

Scanned with OKEN Scanner

Fracţia plasmatică proteică cea mai redusă cantitativ este reprezentată de **fibrinogen**, cu rol în coagulare. Conţinutul normal în fibrinogen al sângelui prezintă variaţii largi în funcţie de specie, de individ şi de numeroşi alţi factori. La tineret, valorile sunt mai ridicate decât la adulţi. Concentraţia fibrinogenului creşte în inflamaţii (acute sau cronice), în special în pneumonii. În inflamaţiile fibrinoase, fibrinogenul coagulează în fibrină, în focarul inflamator. Nivelul plasmatic al fibrinogenului diminuează în toate afecţiunile parenchimului hepatic.

Tabelul 1.15

Valorile unor constituenţi plasmatici la câteva specii de animale domestice
(după Reece, W.O., *Physiology of domestic animals*, W & W, 1996)

Specificare	Cal	Vacă	Oaie	Porc	Câine	Găină
Glucoză*	60–110	40–60 (80–120 la viţel)	40–80 (80–120 la miel)	80–120	70–120	130–270
Azot neprot.*	20–40	20–40	20–38	20–45	17–38	20–35
Azot ureic*	10–24	10–30	8–20	8–24	10–30	0,1–1,0
Acid uric*	0,5–1	0,1–2	0,1–2	0,1–2	0,1–1,5	1–2[10]
Creatinină*	1–2	1–2	1–2	1–2,5	1–2	1–2
Acid lactic*	10–16	5–20	9–12	–	8–20	47–6[11]
Colesterol*	75–150	80–180	60–150	60–200	120–250	125–200
Electroliţi**						
Sodiu	132–152	132–152	139–152	135–150	141–155	151–161
Potasiu	2,5–5,0	3,9–5,8	3,9–5,4	4,4–6,7	3,6–5,8	4,6–4,7
Calciu	4,5–6,5	4,5–6,0	4,5–6,0	4,5–6,5	4,5–6,0	4,5–6,0[12]
Fosfor	2–6	2–7	2–7	3–6	2–6	3–6
Magneziu	1,5–2,5	1,5–2,5	1,8–2,3	2–3	1,5–2,0	
Clor	99–109	97-111	95–105	94–106	100–115	119–130

* mg/dL; ** mEq

Aminoacizii plasmatici realizează concentraţii de 35–65 mg/dL la om şi servesc diferitelor ţesuturi pentru sinteza de proteine.

Concentraţia **glucozei** sanguine la mamifere variază slab cu specia, fiind cuprinsă în general între 50 şi 110 mg/dL (tabelul 1.15). O concentraţie mai mare a glucozei sanguine o prezintă păsările: 130–260 mg/dL (Kolb, 1974).

Dintre **lipide**, plasma conţine *trigliceride*, *fosfolipide* şi *colesterol* (tabelul 1.16). O parte din lipide sunt legate de proteine, sub formă de lipoproteine. Diferite lipide complexe din plasmă servesc pentru transportul acizilor graşi. Concentraţia lipidelor serice creşte după absorbţia unui prânz bogat în grăsimi şi scade în stările de inaniţie cronică (*cahexie*). Nivelul sanguin al colesterolului este foarte util în testarea activităţii funcţionale a ficatului, deoarece acest organ este locul de sinteză a colesterolului şi colesteridelor. Scăderea nivelului colesterolului sanguin însoţeşte totdeauna leziunile parenchimului hepatic (hepatite acute, ciroze).

Tabelul 1.16

Concentraţia diferitelor lipide din sânge la vacă, pisică şi găină
(în mg/dL de sânge, după Kolb, E., *Physiologie des animaux domestiques*, 1974)

Specificare	Vacă	Pisică	Găină
Lipide totale	348	376	520
Gliceride	105	108	225
Colesterol esterificat	110	93	100
Fosfolipide	84	132	155

[10] Între 1 şi 7 la găini ouătoare.
[11] Între 20 şi 98 la găini ouătoare.
[12] Între 8,5 şi 19,5 la găini ouătoare.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Constituenţii anorganici ai plasmei

Plasma sanguină conţine o paletă largă de compuşi anorganici, majoritatea sub formă de săruri. Printre substanţele anorganice din plasma sanguină se află electroliţii, reprezentaţi de cationi (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+} etc.) şi anioni (Cl^-, HCO_3^-, HPO_4^{2-} etc.). Paleta foarte largă de compuşi anorganici ai plasmei presupune o varietate largă de funcţii îndeplinite de aceşti compuşi. În ansamblul lor, sărurile plasmatice au rol în crearea şi menţinerea presiunii osmotice a plasmei. Contribuţia majoră la crearea presiunii osmotice a plasmei o aduce sodiul. Concentraţia medie a sodiului în ser este cuprinsă între 315 şi 375 mg/dL (variaţiile fiind în funcţie de specie), mai ridicate decât în hematii, unde valorile oscilează între 25 şi 300 mg/dL (cu valori mai reduse la porc şi mai ridicate la câine, tabelul 1.17). Unii compuşi plasmatici cum ar fi calciul şi magneziul au rol de efectori enzimatici (vezi *Metabolismul calciului*, de exemplu).

Tabelul 1.17

Conţinutul în ioni de sodiu şi în ioni de potasiu al plasmei sanguine şi al hematiilor la speciile de animale de fermă (în mg/dL, după Kolb, E., *Physiologie des animaux domestiques*, 1974)

Specia	Sodiu		Potasiu	
	Ser	Hematii	Ser	Hematii
Cal	320	55	18	360
Vacă	325	170	17	80
Oaie	330	205	18	80
Capră	320	120	18	200
Porc	335	25	20	370
Găină	275	60	22	390

Concentraţiile în calciu şi magneziu ale plasmei sunt mai ridicate la păsări decât la mamifere. La păsări, aceste concentraţii depind în mare măsură de vârstă şi de starea fiziologică (ouat). Astfel, la pui de găină, concentraţiile în calciu şi magneziu sunt de 14–16 mg/dL şi, respectiv, 3–4 mg/dL, iar la găini în perioada de ouat, valorile se cifrează la 25–35 mg/dL şi, respectiv, 5–7 mg/dL. Conţinutul sângelui în fosfor anorganic este, de asemenea, scăzut: 4–5 mg/dL la tineret şi 3–4 mg/dL la găini adulte.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 2

BAZELE FIZIOLOGICE ALE SISTEMULUI IMUNITAR[1]

Sistemul imunitar este un ansamblu de organe, ţesuturi, celule şi molecule complexe care au ca funcţie apărarea organismului împotriva agenţilor străini, memorându-i în vederea unei noi infecţii, precum şi recunoaşterea şi protejarea propriilor structuri.

ORGANIZAREA FUNCŢIONALĂ A SISTEMULUI IMUNITAR

În alcătuirea sistemului imunitar intră următoarele tipuri de structuri, în funcţie de specializarea lor funcţională (fig. 2.1):

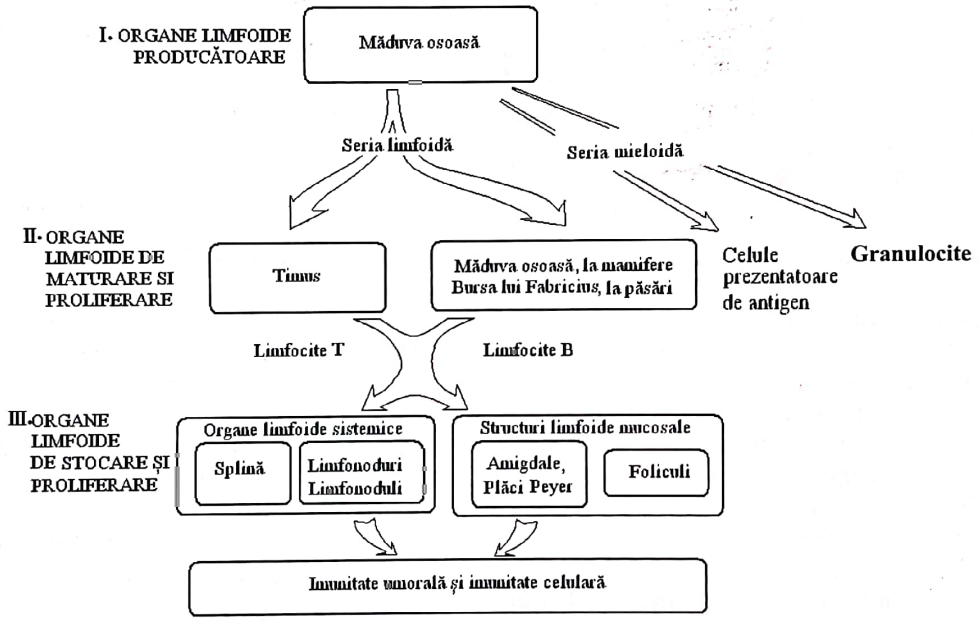


Figura 2.1. Schema generală a organizării funcţionale a sistemului imunitar la mamifere şi păsări.
Ca particularitate la păsări, a fost evidenţiată prezenţa bursei lui Fabricius şi a limfonodulilor (original).

1. Organe producătoare de celule ale sistemului imunitar, reprezentate de *măduva osoasă* (hematogenă). Măduva osoasă conţine celula stem pluripotentă din care se diferenţiază *limfocitele* prin linia limfoidă, pe de o parte, *celulele prezentatoare de antigen*[2] şi *granulocitele* prin linia mieloidă, pe de altă parte;

2. Organe limfoide de maturare şi proliferare (organe limfoide primare), reprezentate de *măduva osoasă* şi *timus*, la mamifere, sau *bursa lui Fabricius* şi *timus*, la păsări. În aceste structuri se realizează proliferarea şi maturarea limfocitelor. Măduva osoasă şi bursa lui Fabricius realizează *proliferarea* şi *maturarea* limfocitelor B, iar timusul – a limfocitelor T, în absenţa stimulului antigenic;

---

[1] Nicolae Dojană, Gabriel Gâjâilă.

[2] Antigenul este o substanţă pe care organismul o recunoaşte ca *non-self* şi împotriva căreia elaborează un răspuns imun.

3. Organe limfoide de depozitare şi proliferare (organe limfoide secundare), reprezentate de:
– organe limfoide secundare *sistemice*: limfonoduri, la mamifere (limfonoduli, la păsări) şi splină;
– structuri limfoide secundare *mucosale (ţesutul limfoid asociat mucoasei intestinale),* care pot fi la rândul lor *grupate* (tonsilele, plăcile Peyer) sau *izolate* (foliculii limfoizi). Aici, limfocitele proliferează, de asemenea, dar numai în urma contactului cu stimulul antigenic.

Măduva osoasă (măduva hematogenă) este considerată principalul organ limfopoietic al mamiferelor şi păsărilor. Măduva osoasă se află în trabeculele porţiunii spongioase a oaselor. Aceasta conţine celula stem limfopoietică din care se formează prin proliferare limfocite, macrofage şi granulocite. Din punct de vedere structural şi funcţional, măduva osoasă este alcătuită din două mari zone: *stroma* şi *zona hematopoietică.* Stroma măduvei osoase conţine o reţea de fibre şi celule reticulare cu rol de suport pentru zona hematopoietică a măduvei (fig. 2.2). De asemenea, stroma produce factori de creştere şi dezvoltare, necesari pentru activarea celulelor stem din zona hematopoietică. Stroma reprezintă, astfel, micromediul necesar hematopoiezei. Zona hematopoietică este formată din colonii sau cuiburi de celule stem, localizate în reţeaua de fibre reticulare. Celulele stem (unităţi formatoare de colonii (*colony forming units*) sunt la originea diferitelor linii celulare, fără a se cunoaşte cu exactitate ce anume stă la baza diferenţierii lor într-o linie celulară sau alta.

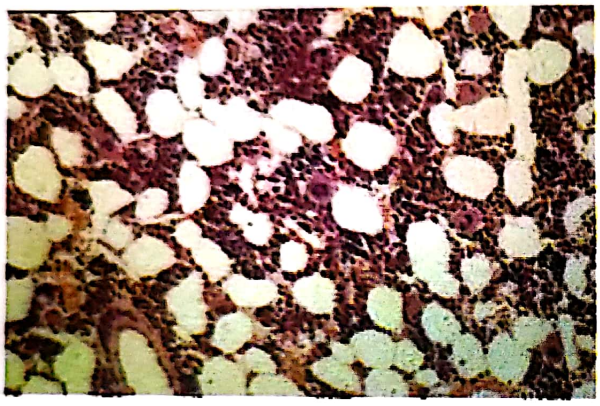


Figura 2.2. Secţiune histologică prin măduvă osoasă de porc (× 220). Pot fi observate diferite populaţii de celule hematopoietice (după Sánchez-Vizcaíno Rodríguez, J.M., 2001, *Course of introduction in swine Immunology*).

Timusul este un organ important în dezvoltarea sistemului imunitar în perioada embrionară şi în primele săptămâni de viaţă. Timusul atinge dimensiunile maxime în prima pare a vieţii postnatale (la porc, de exemplu, între săptămâna a cincea şi a opta de viaţă), după care scade considerabil în dimensiuni. Timusul are structură lobulară, lobulii fiind înconjuraţi de un strat fin de ţesut conjunctiv din care pornesc septuri ce divid lobuli în câţiva sublobuli (fig. 2.3). Zona corticală a timusului conţine o mare acumulare de limfocite proliferatoare de diferite dimensiuni, şi puţine celule epiteliale. Zona medulară conţine în principal celule epiteliale ce formează structuri concentrice, denumite corpusculii lui Hassal (celule epiteliale modificate prin hialinizarea citoplasmei; au funcţii secretorii şi fagocitare), şi limfocite. Procesul de maturare („învăţarea" privind tolerarea a ceea ce este *self*, propriu, şi reacţia împotriva moleculelor străine) al limfocitelor este realizat în timpul pasajului acestora din zona corticală spre zona medulară, sub acţiunea factorilor timici endocrini (vezi *Capitolul 10, Endocrinologia*). Celulele T proliferate şi diferenţiate în timus rămân aici sau migrează în organele limfoide secundare, unde formează *zone T-dependente.*

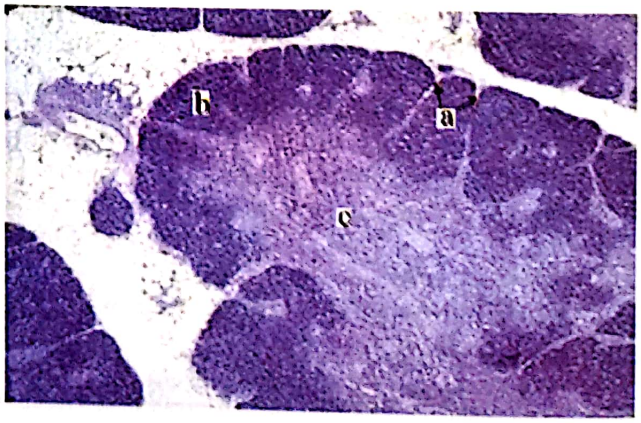


Figura 2.3. Secţiune histologică prin timus de porc (× 25): a – septuri conjunctive; b – zonă corticală; c – zonă medulară (după Sánchez-Vizcaíno Rodríguez, J.M., 2001, *Course of introduction in swine Immunology*).

Scanned with OKEN Scanner

Organele limfoide secundare sunt reprezentate la nivel sistemic, de către *limfonoduri* şi *splină* (organe limfoide capsulate), iar la nivel de mucoasă, de către ţesutul limfoid asociat mucoasei (*amigdale* şi *plăcile Peyer*, structuri necapsulate).

Limfonodurile sunt formaţiuni nodulare de ţesut conjunctiv dens amplasate pe lungimea vaselor limfatice, formând lanţuri ganglionare. Limfonodurile conţin în structura lor o corticală cu foliculi limfoizi şi ţesut limfoid difuz, şi o medulară (fig. 2.4). Foliculii limfoizi conţin un centru germinativ alcătuit în principal din *limfocite B* şi câteva populaţii de limfocite T, constituind *zona T-independentă* a foliculului. Ţesutul limfoid difuz reprezintă *zona T-dependentă* a foliculului, în care, alături de *limfocite T*, se află cantonate macrofage şi celule dendritice. Medulara este amplasată la periferia unităţilor nodulare şi în jurul hilului şi este alcătuită dintr-o reţea difuză de fibre săracă în limfocite, macrofage şi celule dendritice. Limfa pătrunde în limfonod prin vase aferente din zona convexă şi părăseşte limfonodul prin vase eferente din zona concavă (hil) a limfonodului. La păsări, ţesutul limfoid asociat vaselor limfatice nu este organizat în limfonoduri, rămânând organizat doar sub formă de limfonoduli. În plus, la păsări, limfonodulii nu au rol de filtrare a plasmei limfatice. Rolul limfonodurilor este de a filtra limfa şi a capta antigenii sosiţi pe calea circulaţiei limfatice, procesându-i cu ajutorul *macrofagelor* şi *limfocitelor* din structura lor (funcţie imunitară). Alte funcţii ale limfonodurilor sunt prolifearea limfocitelor (funcţie limfocitopoietică) şi limfocitoclazia (Cornilă, 1995).

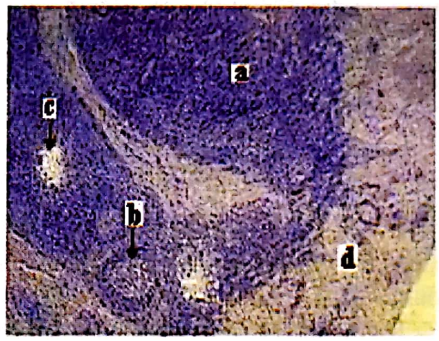


Figura 2.4. Secţiune histologică prin limfonod de porc (× 25): a – zona corticală; b – foliculi limfoizi (celule B şi celule T CD4+); c – ţesut limfoid difuz; d – zonă medulară amplasată la periferie (după Sánchez-Vizcaíno Rodríguez, J.M., 2001, *Course of introduction in swine Immunology*).

Splina este un organ limfoid secundar cu funcţie dublă. Pe de o parte, splina filtrează sângele în scopul capturării şi prelucrării antigenelor (funcţie imunitară). Pe de altă parte, splina are funcţie hematopoietică, fiind implicată în producerea eritrocitelor şi a trombocitelor. Splina este alcătuită dintr-o capsulă de fibre musculare şi colagen, ce adăposteşte porţiunea funcţională a splinei, reprezentată de pulpa albă şi pulpa roşie. *Pulpa albă* este ţesutul limfoid al splinei, localizat totdeauna în jurul unei artere sau arteriole, alcătuind **foliculi limfoizi** şi **teci limfatice periarteriolare** (fig. 2.5). Foliculii limfatici sunt alcătuiţi din limfocite B, puţine plasmocite şi celule prezentatoare de antigen (macrofage şi celule dendritice). Tecile limfatice periarteriolare sunt alcătuite din limfocite T şi puţine limfocite B în zonele periferice. Pulpa roşie splenică este alcătuită din următoarele trei structuri: **cordoanele splenice**, **sinusurile venoase** şi **capilarele cu teci**. Cordoanele splenice sunt alcătuite dintr-o reţea de fibre musculare pe suprafaţa cărora se află un mare număr de celule libere în circulaţia sanguină: monocite, hematii, plachete sanguine şi macrofage. Sinusurile venoase sunt canale largi şi anastomozate, cu orificii mari prin care pot trece cu uşurinţă macrofagele în vederea realizării funcţiei fagocitare. Capilarele sunt de tip fenestrat şi sunt înconjurate de aglomerări de macrofage sub forma unor teci.

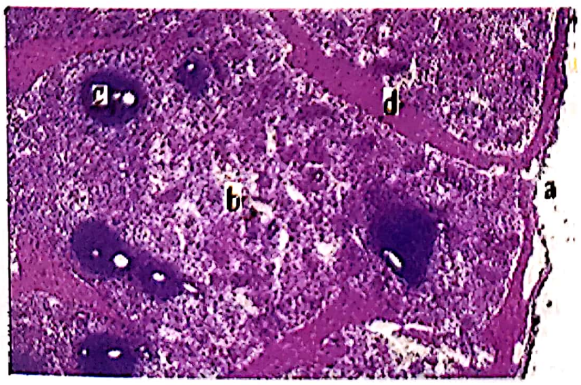


Figura 2.5. Secţiune histologică prin splină (× 200): a – capsulă; b – pulpă albă; c – pulbă roşie; d – trabecule (după Sánchez-Vizcaíno Rodríguez, J.M., 2001, *Course of introduction in swineImmunology*).

Scanned with OKEN Scanner

La nivel de mucoase se află amplasat ţesutul limfoid asociat acestora, care are o oarecare independenţă în cadrul sistemului imunitar. Ţesutul limfoid asociat mucoasei este alcătuit din limfonoduri, care au rolul de a proteja mucoasa intestinală împotriva agresiunilor patogene. Aceasta deoarece un număr mare de agenţi patogeni folosesc mucoasa intestinală ca poartă de intrare în organismul animal. Circa 80% din mecanismele de acţiune ale sistemului imunitar mucosal sunt mediate de diferite izotipuri de imunoglobuline A, cu excepţia amigdalelor unde majoritatea imunoglobulinelor sintetizate sunt IgG, apoi IgA (vezi mai jos). Cele mai organizate structuri ale sistemului imunitar mucosal sunt **amigdalele** şi **plăcile Peyer**. La păsări, ţesutul limfoid mucosal este reprezentat de ţesutul *limfoid asociat tractusului intestinal* ce include *tonsilele cecocolice*.

Amigdalele sunt organe limfoide secundare necapsulate. Datorită amplasării lor anatomice, ele sunt componente ale sistemului imunitar digestiv şi respirator. Amplasate în imediata apropiere a epiteliului superficial, amigdalele sunt alcătuite din *limfonoduri* agregate sau solitare, *ţesut limfoid difuz* (sau interfolicular) şi *cripte amigdaliene* (care sunt invaginaţii epiteliale). În criptele amigdaliene se află limfocite cantonate în număr mare. Structura limfoidă a amigdalelor este similară foliculilor limfoizi : centre germinative, care sunt structuri compacte formate din limfocite B incluse în ţesutul limfoid difuz alcătuit la rândul lui în principal din limfocite T. Principalii anticorpi sintetizaţi de amigdale sunt IgG şi IgA.

Plăcile Peyer sunt agregate de ţesut limgoid, necapsulate, localizate în mucoasa intestinală. După amplasarea lor anatomică se disting plăci Peyer jejunale, de di-mensiuni mici, amplasate în jejun şi porţiunea iniţială a ileonului, şi plăci Peyer ileocecale, amplasate în porţiunea terminală a ileonului.

PROPRIETĂŢILE FUNCŢIONALE ALE SISTEMULUI IMUNITAR

Principalele proprietăţi funcţionale ale sistemului imunitar în ansamblul său sunt: 1) abilitatea de a deosebi componentele proprii organismului din care face parte de componente străine, 2) specificitatea răspunsului, 3) capacitatea de memorare.

1. Abilitatea sistemului imunitar de a deosebi componentele proprii de cele străine.

Sistemul imunitar poate discrimina între componentele proprii (*self*) şi cele străine (*non-self*), reacţionând împotriva a tot ceea ce este diferit de organism (faţă de antigeni). Sistemul imunitar poate reacţiona împotriva moleculelor străine, dar nu reacţionează împotriva moleculelor proprii organismului. În timpul dezvoltării embrionare, limfocitele care reacţionează împotriva propriilor structuri sunt eliminate printr-un proces de apoptoză, păstrându-se şi trecând în circulaţie doar clonele celulare care reacţionează doar împotriva structurilor străine. Uneori, însă, sistemul imunitar nu reacţionează împotriva structurilor străine, fenomen denumit **toleranţă**. Alteori, sistemul imunitar reacţionează împotriva structurilor proprii, ceea ce este cunoscut sub numele de **autoimunitate**.

2. **Specificitatea** sistemului imunitar constă în faptul că atât limfocitele cât şi anticorpii recunosc doar un epitop[3]. Întregul sistem imunitar poate recunoaşte milioane de antigeni, dar pentru fiecare determinant antigenic este produsă o clonă de limfocite sau anticorp specific: un determinant antigenic – o celulă.

3. **Memoria**. Când un antigen este prezentat pentru prima dată sistemului imunitar este produs un **răspuns primar**. Sunt produse limfocite cu memorie care rămân permanent în circulaţie. Când acelaşi antigen vine din nou în contact cu sistemul imunitar este elaborat **răspunsul secundar**: limfocitele cu memorie sunt stimulate în sensul producerii câte unei clone limfocitare pentru fiecare antigen în parte. Acest răspuns secundar se derulează mai rapid şi este mai eficient decât răspunsul primar.

CELULELE SISTEMULUI IMUNITAR: LEUCOCITELE

CLASIFICAREA LEUCOCITELOR

Clasificarea clasică, morfologică, a leucocitelor are la bază prezenţa granulaţiilor în citoplasma lor, deosebindu-se leucocite *granulocitare* (*neutrofilul*, *eozinofilul* şi *bazofilul*) ce conţin granulaţii în citoplasmă,

[3] Fragmentul din structura moleculei de antigen prin care acesta se leagă de anticorp se numeşte epitop.

Scanned with OKEN Scanner

şi leucocite *agranulocitare* (*limfocitul* şi *monocitul*) ce nu conţin sau conţin un număr mic de granulaţii în citoplasmă (fig. 2.6). Nucleii granulocitelor prezintă forme diferite şi sunt în general fragmentaţi în lobi sau segmente legate între ele prin filamente, motiv pentru care granulocitele se mai numesc şi *leucocite polimorfonucleare*. Toate tipurile morfologice de leucocite au un singur nucleu în celula lor.

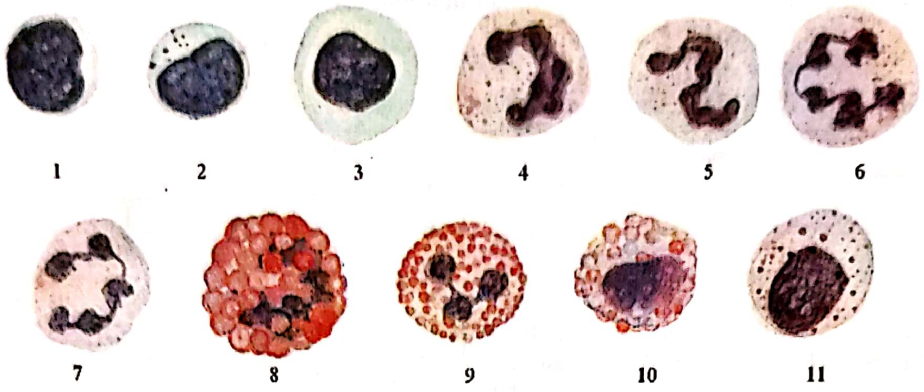


Figura 2.6. Aspectul morfologic al leucocitelor la unele specii de animale de fermă: 1 – limfocit mic de cal; 2 – limfocit cu granulaţii azurofile; 3 – limfocit mare de cal; 4 – neutrofil tânăr de cal; 5 – neutrofil cu nucleu nesegmentat de cal; 6 – neutrofil cu nucleu polisegmentat de cal; 7 – neutrofil cu nucleu polisegmentat de vacă; 8 – eozinofil de cal; 9 – eozinofil de vacă; 10 – mielocit eozinofil; 11 – mielocit neutrofil (colorație May-Grünwald – Giemsa, după K o l b, E., 1974).

Un criteriu modern de clasificare a leucocitelor are la bază funcţiile acestora. Din acest punct de vedere se distinge un grup de leucocite reprezentat de *limfocitele B* şi *limfocitele T*. Acest grup are rol esenţial în imunitatea dobândită. Granulocitele neutrofile, eozinofile şi bazofile formează grupul *celulelor fagocitare*. Monocitele şi macrofagele la care se adaugă celulele dendritice formează grupul *celulelor prezentatoare de antigen*. Celulele acestui grup prelucrează antigenul astfel încât acesta să fie recunoscut de limfocite. Deşi nu acţionează prin mecanisme specifice, ele aparţin imunităţii înnăscute, dar au rol şi în imunitatea dobândită.

DURATA DE VIAŢĂ ŞI NUMĂRUL LEUCOCITELOR

După formare, lecucocitele sunt trecute în circulaţia sanguină pentru un timp relativ scurt, până în momentul în care părăsesc sângele pentru a-şi exercita funcţiile extravasculare. **Granulocitele** rămân în circulaţia sanguină doar 6–10 ore, după care o părăsesc trecând în ţesuturi, unde au o durată de viaţă foarte variabilă, în general, însă, de 2–3 zile. Odată ce au părăsit circulaţia sanguină, normal, granulocitele nu se mai întorc în sânge. Ele părăsesc ţesuturile orientându-se spre focarele inflamatorii sau părăsesc corpul pe cale gastrointestinală, urinară, respiratorie sau pe calea tractului reproducător. Pe suprafaţa epiteliului acestor tracturi se află leucocite cu rol de apărare împotriva invaziei microbiene, constituind *imunitatea locală*. În cazul unor infecţii grave, durata de viaţă a granulocitelor se reduce la câteva ore deoarece, după ce îşi îndeplinesc funcţiile, sunt şi ele distruse în cadrul aceluiaşi proces. **Monocitele** rămân în sânge timp de 10–12 ore după care traversează peretele capilar şi trec în ţesuturi unde devin *macrofage tisulare*, formă sub care supravieţuiesc luni sau ani de zile. Numeroase macrofage rămân fixate în sinusoidele ficatului, splină, măduvă osoasă şi limfonoduri. **Limfocitele** sunt recirculate repetat din sânge în ţesuturi, apoi în limfă şi din nou în sânge. Unele limfocite (T) au o durată de viaţă mai lungă (100–200 de zile), iar altele (B) au o durată de viaţă mai scurtă (2–4 zile), în funcţie şi de necesarul organismului pentru aceste celule. Numărul leucocitelor din sânge este considerabil mai mic decât cel al eritrocitelor. În general, numărul leucocitelor oscilează în jurul a 10 000/mmc de sânge, la speciile domestice. Exprimarea procentuală a diferitelor categorii de leucocite constituie *formula leucocitară* (tabelul 2.1). La porc, vacă, oaie şi capră, neutrofilele predomină procentual faţă de limfocite. La cal, câine şi pisică, limfocitele predomină faţă de neutrofile. Granulocitele sunt stocate în măduva osoasă, aceasta reprezentând un *rezervor de granulocite* echivalând cu producţia lor pe şase zile.

Scanned with OKEN Scanner

LEUCOPOIEZA

Leucopoieza este procesul de formare a lecucocitelor. Acest proces se derulează în măduva osoasă, deşi nu toate lecucocitele îşi desăvârşesc aici procesul de formare. Toate celulele sistemului imunitar provin dintr-o singură celulă progenitoare pluripotentă din măduva osoasă (fig. 2.7). Iniţial, din aceasta se diferenţiază două linii celulare: linia limfoidă şi linia mieloidă.

Tabelul 2.1

Numărul de leucocite şi formula leucocitară la diferite specii de animale (după Reece, W.O., 1996)

Specia	Numărul de leucocite/mm^3 de sânge	Formula leucocitară (%)				
		Neutro-file	Eozi-nofile	Bazo-file	Limfocite	Mono-cite
Porc:						
1 zi	10 000 – 12 000	70	2 – 5	< 1	20	5 – 6
1 săpt.	10 000 – 12 000	50	2 – 5	<1	40	5 – 6
2 săpt.	10 000 – 12 000	40	2 – 5	<1	50	5 – 6
≥6 săpt.	15 000 – 22 000	30 – 35	2 – 5	<1	55 – 60	5 – 6
Cal	8 000 – 11 000	50 – 60	2 – 5	<1	30 – 40	5 – 6
Vacă	7 000 – 10 000	25 – 30	2 – 5	<1	60 – 65	5
Oaie	7 000 – 10 000	25 – 30	2 – 5	<1	60 – 65	5
Capră	8 000 – 12 000	35 – 40	2 – 5	<1	50 – 55	5
Câine	9 000 – 13 000	65 – 70	2 – 5	<1	20 – 25	5
Pisică	10 000 – 15 000	55 – 60	2 – 5	<1	30 – 35	5
Găină	20 000 – 30 000	25 – 30	3 – 8	1 – 4	55 – 60	10

Linia limfoidă se află la originea limfocitelor. Limfocitele formate în măduvă osoasă hematogenă trec în circulaţie, de unde sunt cantonate în organele limfoide primare: timus şi măduva hematogenă, la mamifere, sau timus şi bursa lui Fabricius, la păsări. În timus se formează limfocitele T. În măduva hematogenă se formează limfocitele B (de la *bone*, os). Limfocitele B sunt responsabile de sinteza de anticorpi (imunitatea umorală). Limfocitele T colaborează la producerea de anticorpi şi la realizarea imunităţii celulare.

Linia mieloidă se află la originea celulelor accesorii, celulele prezentatoare de antigen sau fagocite: granulocite, monocite şi celule dendritice. Fagocitele au rol esenţial în imunitatea înnăscută.

FUNCŢIILE GRANULOCITELOR NEUTROFILE

Neutrofilele sunt leucocite granulocitare cu diametrul cuprins între 12 şi 15 microni, nucleu segmentat în 3–5 lobi şi citoplasmă bazofilă. La femelele de mamifere, pe nucleul în interfază poate fi identificată cromatina Barr (cromozomul X interfazic) într-un procent de 80% din cazuri. Gradul de maturare a neutrofilului se poate aprecia pe baza numărului de segmente nucleare. Raportul dintre granulocitele imature (cu nucleu nesegmentat) şi cele mature se numeşte indice Arneth şi are valori normale sub 0,06. Creşterea acestui raport semnifică predominanţa neutrofilelor tinere (activitate granulopoietică intensă). Scăderea raportului semnifică procese de îmbătrânire a seriei granulocitare. Neutrofilele conţin granulaţii care fixează colorantul neutru din sistemul de colorare May Grünwald – Giemsa. În frotiurile colorate May Grünwald – Giemsa, granulaţiile neutrofilelor au culoare brun.

Funcţiile neutrofilelor sunt legate de apărarea antiinfecţioasă nespecifică, constând în distrugerea prin **fagocitoză** a agenţilor infecţioşi pătrunşi în organism. Neutrofilele atacă şi distrug agenţii infecţioşi chiar în sânge. La scurt timp de la declanşarea unui proces inflamator, neutrofilele din corp invadrează zona respectivă, consecinţă a eliberării din focarul inflamator a unor substanţe care atrag aceste celule. Neutrofilele constituie, astfel, cea de-a doua linie de apărare, după macrofagele tisulare, primele celule care ajung la focarul inflamator şi încep activitatea fagocitară. Printr-un proces de *degranulaţie*, neutrofilele eliberează molecule citotoxice antimicrobiene. Neutrofilele şi celelalte granulocite nu intră în grupul celulelor *prezentatoare de antigen,* alături de *macrofage* şi *celulele dendritice* (vezi mai jos). Apartenenţa granulocitelor la acest grup e contestată de faptul că aceste celule nu emit semnale către limfocite în vederea activării răspunsului imun.

Scanned with OKEN Scanner

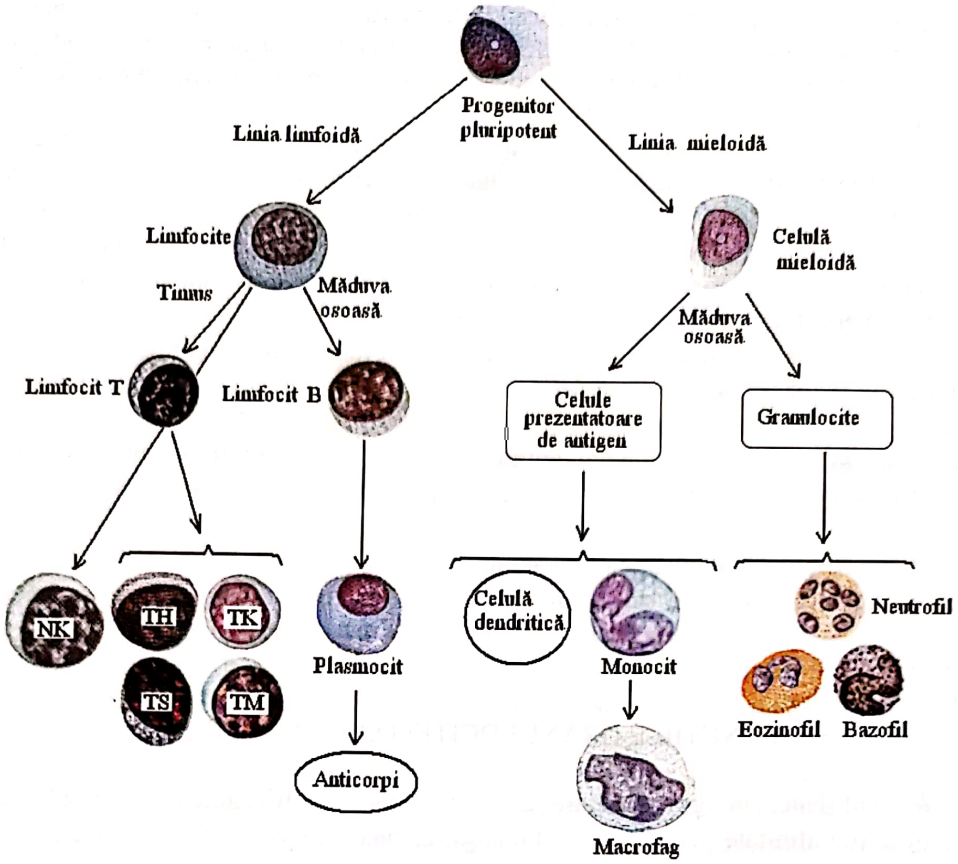


Figura 2.7. Schema generală a leucopoiezei: NK – limfocite NK, TH – limfocite T helper, TM – limfocite T cu memorie, TK – limfocite T killer, TS – limfocite T supresoare (după Sánchez-Vizcaíno Rodriguez, J.M., 2001, modificat).

Fagocitoza

Definit ca mecanismul celular de apărare a organismului împotriva elementelor organice corpusculare şi macromoleculare, termenul de fagocitoză a fost introdus încă din 1883 de către Mecinikov şi provine de la cuvintele greceşti *fagein* = a mânca şi *citos* = celulă. Termenului de fagocitoză i se asociază cel de *pinocitoză*, care este fagocitoza lichidelor. Fagocitoza se desfăşoară în patru faze: *aderare*, *înglobare*, *digestie* şi, ultima, facultativă, *distrugerea leucocitelor* fagocitare.

Realizarea fagocitozei implică într-o primă etapă *acumularea focală* a granulocitelor.

Acumularea focală. În esenţă, acumularea focală este o migrare direcţionată a granulocitelor spre un focar inflamator. Pătrunderea într-un teritoriu tisular a unui agent inflamator determină vasodilataţie locală. Granulocitele îşi micşorează viteza de circulaţie şi se fixează pe peretele capilarelor, fenomen denumit *marginaţie* leucocitară. Ulterior, ele emit pseudopode şi se strecoară printre celulele endoteliale în spaţiul interstiţial, fenomen denumit *diapedeză*. Diapedeza este urmată de deplasarea *amœboidală* şi *acumularea* în jurul agentului inflamator. Direcţia de migrare este dictată prin fenomene de *chemotactism* pozitiv (atracţie) sau negativ (respingere). Deşi termenul de chemotactism sugerează intervenţia doar a mecanismelor chimice, la originea sa stau şi mecanisme fizice. Mecanismele fizice ale chemotactismului sunt *atracţia electrostatică* şi *tensiunea superficială*. Atracţia electrostatică se exercită între leucocitele încărcate electropozitiv şi focarul inflamator încărcat electronegativ prin acumulare de acizi organici rezultaţi din liza tisulară. Totodată, în focar se crează suprafeţe rugoase şi o tensiune superficială scăzută care contribuie la atracţia leucocitară. Mecanismele chimice presupun sinteza sau/şi eliberarea de către ţesutul lezat a unor substanţe care difuzează la distanţă, putând fi percepute şi urmărite de către granulocit. Unele dintre aceste substanţe determină atracţie leucocitară (chemotactism pozitiv), altele determină respingere leucocitară (chemotactism negativ). Chemotactismul implică existenţa de receptori membranari leucocitari. Printre substanţele chemotactice

pozitive se numără: *ionii de calciu* eliberaţi din ţesuturile distruse, *toxinele bacteriene*, *opsoninele* (factori specifici şi nespecifici circulanţi de natură proteică cu rol de activare a procesului de acumulare focală), *sistemul complement* (vezi *Imunologia*) etc. Chemotactismul negativ este determinat de o serie de factori chimici : toxine microbiene, unii hormoni (hidrocortizonul) etc.

Aderarea constă în fixarea pseudopodelor granulocitului pe suprafaţa corpusculului care urmează să fie fagocitat. Aderarea este realizată de factori fizici (rugozitatea corpusculului, electronegativitatea sa) şi de factori chimici cum ar fi opsoninele şi factorii sistemului complement. Aderarea directă, prin fixarea fagocitului pe antigen, este foarte rară, deoarece antigenii, mai ales agenţii microbieni, sunt echipaţi cu structuri de suprafaţă antifagocitare (capsule, toxine etc.). De regulă, aderarea este indirectă, antigenii fiind, în prealabil, opsonizaţi (inactivaţi) prin fixarea pe suprafaţa lor a opsoninelor (anticorpi).

Înglobarea constă în pătrunderea particulei de antigen în interiorul fagocitului, acoperit de o veziculă membranară denumită **fagozom**. Vezicula se detaşează în scurt timp de membrană, rămânând înconjurată de organite citoplasmatice.

Digestia constă în hidroliza proteinelor antigenice sub acţiunea hidrolazelor eliberate din lizozom. Astfel, sunt blocate procesele metabolice din germenul înglobat, membrana acestuia este permeabilizată şi apoi lizată.

Distrugerea leucocitelor fagocitare este facultativă. Ea poate avea loc prin excesul de toxine eliberate în urma distrugerii agenţilor patogeni sau chiar prin fenomene de autoliză datorate enzimelor lizozomale eliberate în citoplasmă.

FUNCŢIILE GRANULOCITELOR EOZINOFILE

Eozinofilele sunt leucocite granulocitare cu nucleu bi- sau trisegmentat. Citoplasma lor conţine granulaţii eozinofile (cu afinitate pentru colorantul roşu, eozina, din sistemul de colorare May-Grünwald – Giemsa). Eozinofilele au capacitate fagocitară, dar foarte redusă. Eozinofilele devin mai numeroase în unele forme de parazitism. Ele se aglomerează pe suprafaţa paraziţilor eliberând substanţe care pot realiza distrugerea acestora: după ce formele parazitare sunt *opsonizate* (fixate de anticorpi), eozinofilele îşi descarcă conţinutul granular pe suprafaţa formelor parazitare opsonizate, determinându-le leziuni letale. Eozinofilele fagocitează, astfel, numai complexele antigen-anticorp. Eozinofilele sunt implicate în anihilarea focarelor alergice. Ele anihilează unele substanţe provenite din focarele inflamatorii, prevenind răspândirea procesului inflamator. Cortizolul reduce numărul de eozinofile din sânge prin stimularea diapedezei acestora şi prin inhibarea eliberării acestora din măduva osoasă. Pe această bază se poate testa funcţia secretoare a corticosuprarenalei: administrarea de ACTH determină creşterea cantităţii de hormoni glucocorticoizi, care, la rândul lor, reduc eozinofilele din sânge (testul Thorn). 40% din eozinofile se află în circulaţia sanguină, restul fiind cantonate în ţesuturi.

FUNCŢIILE GRANULOCITELOR BAZOFILE

Bazofilele sunt leucocite granulocitare cu nucleu de formă neregulată şi citoplasmă cu granulaţii de mărimi diferite. În frotiuri colorate May Grünwald – Giemsa, granulaţiile bazofilelor au culoare albastră. Uneori, granulaţiile se pierd în cursul colorării, în locul lor apărând vacuole. Bazofilele din sânge sunt într-o oarecare măsură, dar nu în totalitate, similare **mastocitelor**, celule mari, localizate în imediata apropiere a capilarelor. Granulele bazofile conţin *histamină*, *bradikinină*, *serotonină*, *heparină*, *leucotriene* şi *enzime lizozomale*, substanţe care iniţiază răspunsul inflamator. Jumătate din histamina circulantă este furnizată de bazofile. Ambele celule, bazofilul şi mastocitul, eliberează în sânge *heparina*, substanţă care poate preveni coagularea sângelui şi poate creşte viteza de îndepărtare din sânge a particulelor lipidice, după un prânz gras.

Mastocitele şi bazofilele au rol în reacţiile alergice. Aceste celule conţin pe suprafaţa membranei lor receptori pentru anticorpi IgE (cei asociaţi cu alergiile). Când anticorpii contactează antigenul specific, bazofilele şi mastocitele se lizează eliberând conţinutul granular, ducând la manifestarea reacţiior vasculare şi tisulare ale alergiei: vasodilataţie locală, atragerea neutrofilelor şi a eozinofilelor, creşterea permeabilităţii

Scanned with OKEN Scanner

vasculare. Bazofilele stimulează reacţiile alergice, în timp ce eozinofilele tind să le atenueze. Există un echilibru al funcţiilor bazofilelor şi al eozinofilelor în reacţiile inflamatorii: bazofilele stimulează reacţiile inflamatorii, apoi intervin eozinofilele, care le tempercază. Bazofilele au capacitate fagocitară redusă.

FUNCŢIILE CELULELOR PREZENTATOARE DE ANTIGEN

Celulele dendritice, macrofagele, monocitele, granulocitele (după unii autori) şi celulele B (în mică măsură) formează *grupul celulelor prezentatoare de antigen.* Acest grup de celule (al profesioniştilor) îndeplineşte următoarele funcţii în cadrul sistemului imunitar: *prezentare de antigen, sinteză de interleukine*[4] şi *fagocitoză*. Prezentarea antigenului constă în aceea că aceste celule au rolul de a modifica structura antigenilor prin fagocitoză până la transformarea lor în structuri care pot fi recunoscute de către limfocitele T. Structurile rezultate activează limfocitele T în activitatea lor de distrugere a nonselfului.

Celulele dendritice sunt cele mai active celule prezentatoare de antigen. Ele se formează în măduva hematogenă din aceeaşi celulă precursoare hematogenă care stă la originea tuturor celulelor sanguine. Celulele dendritice migrează în circulaţie (ca forme imature) şi de acolo în diferite ţesuturi, în special în piele (celulele Langerhans), mucoasă intestinală, epiteliu pulmonar alveolar, splină, limfonoduri etc. Ele au capacitatea de a activa limfocitele T naive (care nu au mai lau contact cu antigenul), ceea ce alte tipuri de celule prezentatoare de antigen nu pot realiza.

Monocitele sunt celule circulante sanguine cu dimensiuni mari (diametru de 20–30 μm) sau mici (diametru de 15–20 μm), fiind, de regulă, cele mai mari leucocite. Monocitele circulante reprezintă o formă celulară insuficient maturată. Ele fagocitează bacterii, virusuri şi complexe antigen-anticorp din *sânge*, dar funcţia lor fagocitară este slabă.

Monocitele pătrund în ţesuturi prin acelaşi fenomen de marginaţie şi diapedeză ca şi neutrofilele. Odată ajunse în ţesuturi, monocitele cresc mult în dimensiuni, chiar până la 5 ori, ajungând la un diametru de circa 80 μm. De asemenea, în citoplasma monocitelor apare un număr mare de lizozomi, care le dau aspectul unui sac plin cu granule. Aceste celule sunt numite acum **macrofage** (celule fagocitare mari) şi participă, iniţial, la fagocitarea celulelor bacteriene. O parte din monocitele devenite macrofage sunt mobile, prezintă proprietăţi de mişcare amoeboidală şi chemotaxie (pot fi atrase de numeroase substanţe produse de ţesuturi), deplasându-se spre ţesuturi inflamate. Macrofagele sunt cele care ajung primele la un focar inflamator, constituind prima linie de apărare. Deşi în primele zile de la declanşarea unui focar inflamator, procentul neutrofilelor este mai mare decât al macrofagelor, ulterior, după mai multe săptămâni, macrofagele vor predomina datorită creşterii producţiei medulare de monocite. Ele predomină la locul inflamaţiei şi datorită duratei lor de viaţă lungi.

O mare parte din monocite, după ce au devenit macrofage în ţesuturi, se fixează pe diferite structuri tisulare, rămânând în această stare mai multe luni sau chiar ani de zile, până sunt solicitate să-şi îndeplinească funcţiile de apărare. Ele pot fagocita bacterii, virusuri, fragmente necrotice de ţesuturi, ca şi macrofagele mobile. Când sunt stimulate în mod corespunzător, ele se desprind de locul unde au fost fixate devenind macrofage mobile. Capacitatea fagocitară a macrofagelor este mult mai mare decât a neutrofilelor, un macrofag putând fagocita până la 100 de bacterii. Ele pot înghiţi chiar celule întregi sau paraziţi, pe când neutrofilele nu pot fagocita particule mai mari decât bacteriile. De asemenea, după digerarea particulelor ingerate, macrofagele elimină materialul rezidual, putând să mai trăiască timp de câteva luni.

Macrofagele fixate pe sinusurile capilare hepatice sunt cunoscute sub numele de *celule Kupffer* şi au rol de apărare antiinfecţioasă pe traseul epiteliu digestiv → venă portă → circulaţie generală. Ele fagocitează microorganismele care eventual au pătruns prin epiteliul intestinal în vena portă, împiedicând trecerea acestora în circulaţia generală. Pe suprafaţa externă a alveolelor pulmonare sau făcând parte chiar din structura alveolei se găsesc macrofage cu rol în fagocitarea microorganismelor din aerul inspirat. În limfonoduri, macrofagele căptuşesc sinusurile limfatice. Aceste macrofage din limfonoduri au rol în distrugerea bacteriilor care au traversat pielea sau diferite mucoase şi au pătruns în circulaţia limfatică, prevenind pătrunderea acestora în sânge. Macrofagele din sinusurile splenice au rol în fagocitarea agenţilor patogeni care au pătruns în circulaţia sanguină. Pentru rolul macrofagelor în eritroliză şi în metabolismul fierului, vezi *Capitolul 1, Sângele.*

[4] Interleukinele fac parte din grupul *citokinelor*, substanţe mediatoare şi stimulatoare ale imunităţii.

Scanned with OKEN Scanner

FUNCŢIILE LIMFOCITELOR

Locul limfocitelor în sistemul de apărare imunitară

O parte din capacitatea de apărare a organismului împotriva agenţilor patogeni este consecinţa intervenţiei unor procese generale de apărare ale organismului, constituind **imunitatea nespecifică**. Aceasta include: funcţia de barieră antiinfecţioasă a pielii, activitatea de liză a micoorganismelor de către sucul gastric şi de către enzimele digestive, funcţia de fagocitoză a granulocitelor şi macrofagelor şi funcţia proteinelor protectoare (sistemul complement şi interferonul, vezi *Imunologia*).

O altă parte a capacităţii de apărare a organismului împotriva agenţilor patogeni rezultă din dezvoltarea de mecanisme specifice de apărare, constituind **imunitatea specifică**. Întreaga imunitate specifică este rodul activităţii limfocitelor.

Originea, proliferarea şi maturarea limfocitelor în organism

Limfocitele provin prin multiplicarea şi diferenţierea *celulei stem pluripotente hematopoietice* din măduva osoasă. Ele ajung pe cale sanguină, o parte din ele în timus, iar cealaltă parte rămân în măduva osoasă, la mamifere, sau ajung în bursa lui Fabricius, la păsări. În aceste organe, limfocitele *se multiplică* intens şi suportă o aşa-numită *preprocesare*, constând în instruirea şi pregătirea pentru producerea de anticorpi. Preprocesarea limfocitelor în măduva osoasă, la mamifere, respectiv, bursa lui Fabricius, la păsări, duce la formarea de limfocite B (B de la **b**ursa lui Fabricius, la păsări sau *bone* = os, la mamifere). Prin preprocesarea în timus rezultă limfocite T (timo-dependente). După unii autori, stimularea timică continuă şi asupra limfocitelor T care au părăsit timusul, prin intermediul factorilor de stimulare secretaţi (vezi *Sistemul endocrin*). În **organele limfoide primare** (*măduva osoasă*, *timusul* şi *bursa lui Fabricius*) sunt preformate cel puţin câte un milion de tipuri de limfocite T şi B, câte un tip pentru fiecare antigen existent[5]. Proliferarea celulară în organele limfoide primare se face *independent* de stimulul antigenic. După preprocesare, limfocitele B şi limfocitele T preformate circulă liber prin sânge câteva ore, apoi sunt sechestrate în **organele limfoide secundare** capsulate (limfonoduri şi splină) şi în formaţiunile limfoide necapsulate[6], reprezentate de *amigdale*, *plăcilePeyer*, *foliculi* şi *apendicele cecal* (ţesutul limfoid asociat mucoasei intestinale). În organele limfoide secundare, limfocitele ocupă arii specifice, unde vor prolifera numai *sub influenţa* stimulului antigenic.

Proprietăţile morfofuncţionale ale limfocitelor B

La microscopul optic nu pot fi observate diferenţe morfologice între cele două tipuri de limfocite, T şi B. Microscopul electronic, însă, arată că suprafaţa membranară a limfocitelor T este netedă, în schimb cea a celulelor B prezintă numeroase prelungiri, care s-au dovedit a fi datorate imunoglobulinelor (fig. 2.8). Utilizarea diferiţilor markeri de suprafaţă, în special a anticorpilor monoclonali, a permis diferenţierea mai multor populaţii limfocitare, inclusiv a celulelor NK (vezi mai jos). Limfocitele B reprezintă 8–18% din totalul limfocitelor circulante. Ele prezintă pe suprafaţa lor imunoglobuline (vezi mai jos), în principal IgM şi IgG. Acestea permit interacţiunea cu antigenul în forma lui nativă, faţă de limfocitele T, care nu reacţionează cu antigenul în forma lui nativă. Majoritatea antigenilor care reacţionează cu limfocitele B sunt proteine, dar pot exista şi polizaharide. Iniţierea reacţiei antigenice este realizată prin intermediul imunoglobulinelor membranare, dar producerea de anticorpi necesită, în majoritatea cazurilor, colaborarea unui tip de limfocite T şi anume limfocitele T_H CD+ (vezi mai jos). Antigenii care necesită această colaborare sunt numiţi **antigeni T-dependenţi**, şi constituie majoritatea. Alţi antigeni, cum ar fi unele polizaharide bacteriene şi lipopolizaharide pot induce producerea de anticorpi fără colaborarea cu limfocite T. Aceştia sunt cunoscuţi ca **antigeni T-independenţi**.

---

[5] Se estimează că omul vine în contact în timpul vieţii cu aproximativ un milion de antigeni, astfel că este necesar acelaşi număr de tipuri de limfocite pentru protecţia împotriva acestor antigeni.

[6] Formaţiunile limfoide necapsulate sunt considerate limfonoduri modificate.

Scanned with OKEN Scanner

Figura 2.8. Morfologia celulelor B şi a celulelor T relevată prin microscopia electronică în *scanning*: celulele T au suprafaţa netedă, în timp ce suprafaţa celulelor B prezintă numeroase proiecţii (după Sánchez-Vizcaíno Rodriguez, J.M., 2001).

Folosirea antigenilor monoclonali a permis întocmirea unor adevărate hărţi imunologice ale suprafeţelor celulare, grupând proteinele membranare cu proprietăţi antigenice în antigeni diferenţiaţi pe grupe sau antigeni CD (*Clusters of Differentiation antigens*). Antigenii CD limfocitari funcţionează ca receptori pentru citokine. Ei pot fi utilizaţi şi ca markeri celulari pentru identificarea diferitelor populaţii de limfocite (Sánchez-Vizcaíno, 2001).

Plasmocitele

Fiecare limfocit B stimulat de către un antigen T-dependent sau T-independent generează o clonă de celule denumite *plasmocite*, care produce şi secretă anticorpi. Aceşti anticorpi sunt specifici pentru epitopul care a indus răspunsul imun. Limfocitul B stimulat, sau plasmocitul (fig. 2.9), se diferenţiază morfologic de limfocitul B originar (nucelu mare şi citosol puţin), apropiindu-se ca aspect de celulele implicate în sinteză: nucleu mic şi citosol mult, suprafaţa sa rămânând acoperită cu numeroase prelungiri membranare. Plasmocitele sunt localizate în principal în limfonoduri, pulpa roşie a splinei, măduva hematogenă, mucoasa intestinală şi mucoasa respiratorie. Plasmocitele au o durata medie de viaţă de 2 – 3 zile *in vivo* şi doar câteva ore *in vitro*.

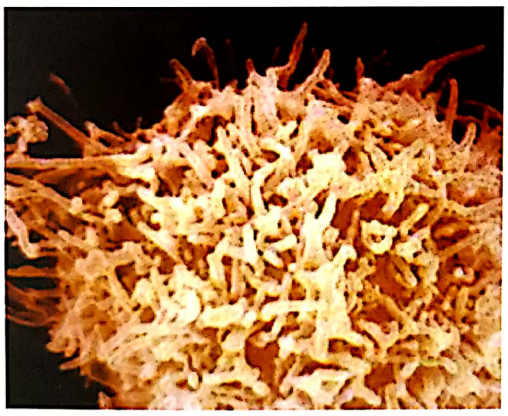


Figura 2.9. Suprafaţa unui plasmocit văzută la microscopul electronic în *scanning*: se observă numeroase proiecţii membranare (după Sánchez-Vizcaíno Rodriguez, J.M., 2001).

Proprietăţile morfofuncţionale ale limfocitelor T

Aceste celule se diferenţiază de limfocitele B prin aceea că au suprafaţa netedă (fără imunoglobuline), dar formează rozete cu eritrocite de oaie şi sunt esterazo-pozitive. Limfocitele T joacă principalul rol în apărarea imunitară. În primul rând, aceste celule au rol în mecanismele de prezentare a antigenului către celulele B, iar în al doilea rând au rol în imunitatea mediată celular (vezi mai jos). Pe membrana celulelor T au fost identificate două tipuri de receptori notaţi TcR α–β şi TcR γ–δ. Rolul acestora este de a interacţiona cu antigenul prezentat de către celulele prezentatoare de antigen. Ca şi în cazul limfocitelor B, anticorpii

Scanned with OKEN Scanner

monoclonali au făcut posibil diferenţierea antigenilor CD şi clasificarea diferitelor tipuri de limfocite în subpopulaţii pe baza deţinerii acestori antigeni. De axemplu, toate celulele T deţin antigenul CD3, ceea ce permite distrugerea prin tratare cu un anticorp anti CD3 a acestor celule dintr-un transplant de măduvă hematogenă. Celulele T helper deţin antigenul CD4. Celulele T citotoxine deţin antigenul CD8. Antigenul CD56 este un marker al celulelor NK etc. (Sánchez-Vizcaíno, 2001).

Mecanismul de acţiune al limfocitelor B

Când un antigen specific vine în contact cu celula B corespunzătoare, aceasta este activată. Respectiv, ea capătă abilitatea de a se divide în numeroase *plasmocite* (fig. 2.10). Plasmocitele vor sintetiza anticorpi împotriva antigenului respectiv. În acest sens, celulele B sunt stimulate de către citokinele produse de celulele T helper. Toate plasmocitele derivate dintr-o celulă B parentală poartă numele de *clonă*. O clonă fabrică un singur tip de anticorp, împotriva unui singur antigen. Conform *teoriei selecţiei clonale*, antigenul este cel care selecţionează care celulă B va produce o clonă de plasmocite. Clona odată formată începe să sintetizeze imunoglobuline.

Când producţia de anticorpi este suficientă şi antigenul este distrus, dezvoltarea plasmocitelor încetează. Acest prim răspuns imunitar al organismului la contactul cu un antigen constituie *răspunsul imunitar primar*. Anticorpii formaţi trec în sânge şi sunt transportaţi până la contactul cu antigenul specific, pe care îl inactivează prin reacţia antigen-anticorp (aglutinare, precipitare, neutralizare, liză). O parte din celulele clonei nu participă la producţia de anticorpi; în schimb, rămân în circulaţia sanguină sub *forma celulelor B cu memorie*. Cât timp celulele B cu memorie se găsesc în corp, acesta este activ imunologic. Când acelaşi antigen va pătrunde din nou în organism, celulele B cu memorie vor fi activate pentru producţia de noi plasmocite, care vor sintetiza anticorpi. Răspunsul imunitar dat de această dată este mult mai prompt şi este denumit *răspuns imunitar secundar*.

Apărarea antiinfecţioasă mediată de celulele B este numită şi *imunitate mediată de anticorpi*, deoarece celulele B produc anticorpi. Acest tip de imunitate mai este denumit şi imunitate *umorală* deoarece anticorpii sunt prezenţi în umori.

Imunoglobulinele

Imunoglobulinle (Ig) sunt molecule proteice complexe (glicoproteine) produse de plasmocite ca răspuns la acţiunea unui imunogen şi care funcţionează ca anticorpi. Sunt cunoscute cinci clase de imunoglobuline: IgM, IgD, IgG, IgA şi IgE. **IgM** şi **IgD** sunt receptori antigenici ai celulelor B. **IgG** sunt anticorpii predominanţi din ser. **IgA** sunt prezente în special în mucoase şi au rol în imunitatea locală. **IgE** sunt produse mai ales în caz de alergii, determinând eliberarea de histamină. γ-globulinele serice sunt anticorpi cu masa moleculară cuprinsă între 150 şi 900 kD, reprezentând până la 20% din totalul proteinelor plasmatice. Molecula lor conţinând lanţuri proteice uşoare şi lanţuri proteice grele prezintă situsuri de legare a antigenului. Anticorpii acţionează în principal pe două căi: prin atacul direct asupra agentului străin şi prin activarea sistemului complement (vezi *Imunologia*).

Mecanismul de acţiune al limfocitelor T

Spre deosebire de celulele B, celule T nu produc anticorpi. În schimb, celulele T atacă direct celulele conţinând antigenul pe care îi recunosc. Alte celule T reglează răspunsul imun. În urma contactului cu antigenul specific, preparat şi prezentat de către macrofage locale (vezi mai jos), clona specifică de celulele T proliferează formând un număr mare de celule T activate. Principala diferenţă este că, în loc să fabrice anticorpi, celulele T fabrică celule T activate, pe care le lansează în circulaţia limfatică şi, de aici, în circulaţia sanguină. Din circulaţie, celulele T activate traversează capilarele trecând în spaţiul interstiţial şi din nou în limfă, recirculându-se repetat timp de mai multe luni sau ani. Din multiplicarea celulelor T activate rezultă mai multe tipuri de celule T: *celule T citotoxice* (T_C), *celule T helper* (T_H), *celule T supresoare* (T_S) şi *celule T cu memorie* (T_M). Toate cele patru tipuri de celule sunt asemănătoare morfologic, dar prezintă funcţii diferite.

Scanned with OKEN Scanner

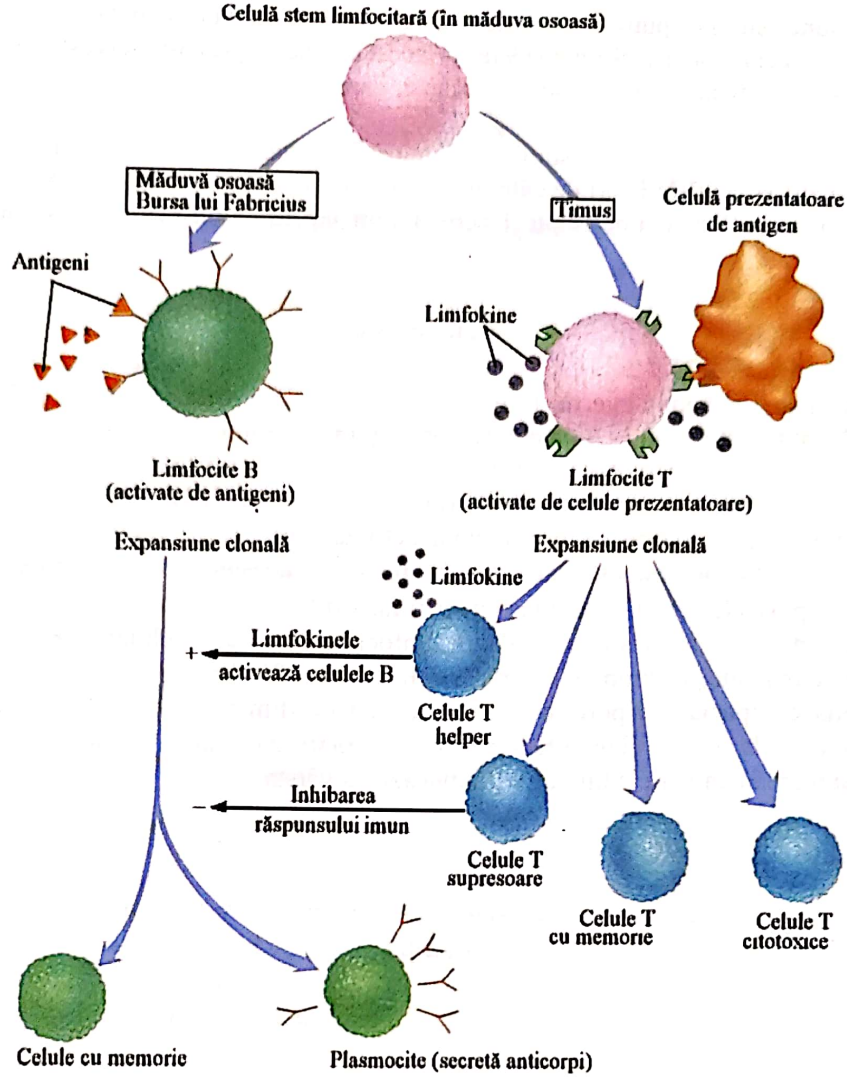


Figura 2.10. Schema de funcţionare a celulelor B şi a celulelor T. Când un antigen activează celula B corespunzătoare, aceasta se multiplică şi se diferenţiază formând celule cu memorie şi o clonă de plasmocite producătoare de anticorpi. Antigenul activează celule T (citotoxice sau helper) numai dacă acesta este prezentat de către o celulă prezentatoare de antigen, cum ar fi *macrofagul*. Celulele T citotoxice activate atacă apoi şi distrug celulele antigenice; celulele T helper se divid formând o clonă de celule T *helper* care produce limfokine, celule T supresoare şi celule T cu memorie (după Mader, S., *Biology*, 4th ed, Ed. Wm.C. Brown Pub., IA, USA, 1993, modificat).

Celulele T_C atacă direct şi distrug celulele străine care au constituit antigen specific, cum ar fi celule infectate cu virus, sau celule canceroase. Ele nu fagocitează aceste celule străine, ci se fixează pe suprafaţa lor eliberând unele proteine denumite *perforine* care produc orificii în membrana celulelor atacate. Prin aceste orificii, schimbul de substanţă al celulei cu mediul devine necontrolabil, celula se umflă şi se lizează în întregime. Celulele T sunt responsabile de imunitatea celulară, caracterizată prin distrugerea celulelor purtătoare de antigen. Dintre cele patru tipuri de celule T, doar celulele T_C sunt implicate direct în acest tip de imunitate.

Celulele T_H sunt cele mai numeroase dintre celulele T. Ele reglează activitatea sistemului imun. Ca răspuns la contactul cu antigenul, celulele T_H secretă *interleukine*, inclusiv interferon[7]. Limfokinele determină celulele T_H să se cloneze şi alte celule imunitare să-şi realizeze funcţiile. De exemplu, celulele T_H stimulează macrofagele pentru fagocitoză şi celulele B să fabrice anticorpi. Deoarece virusul HIV atacă celulele T_H, acest virus inactivează răspunsul imun. Când o celulă T_H se divide, clona rezultată conţine celule T supresoare (T_S) şi celule T cu memorie (T_M). Când s-a format un număr corespunzător de celule Ts, răspunsul imun încetează.

[7] De exemplu, interleukina care stimulează celulele B să secrete anticorpi este numită *interleukina-4*.

Scanned with OKEN Scanner

Celulele T_S sunt cele mai puţin cunoscute. Se cunoaşte că ele sunt capabile să deprime atât funcţia celulelor T_C, cât şi a celulelor T_H. Se consideră că acest rol de deprimare serveşte la reglarea activităţii celorlalte celule, ceea ce evită reacţiile imune excesive, care ar putea provoca distrugeri în organism (boli autoimune).

Celulele T_M se formează şi au rol similar celulelor B cu memorie. Celulele T_M secretă limfokine şi stimulează macrofagele şi celulele B ori de câte ori acelaşi antigen pătrunde în corp. Expunerea ulterioară la acelaşi antigen determină eliberarea de celule T activate într-un ritm mult mai rapid decât cu ocazia răspunsului primar.

Celulele NK

Celulele NK sunt o subpopulaţie de limfocite T cu însuşiri aparte faţă de populaţiile limfocitare T descrise anterior. Numite iniţial **celule nule** datorită absenţei markerilor limfocitari T sau B tradiţionali de pe suprafaţa lor (formarea de rozete cu eritrocite de oaie şi imunoglobulinele superficiale, respectiv), sistematizarea acestor celule a fost permisă graţie anticorpilor monoclonali (Manolescu). Celulele NK au rol în răspunsul imunitar înnăscut. Aceste celule prezintă activitate citotoxică împotriva celulelor infectate cu virusuri şi împotriva celulelor tumorale, deşi ele nu recunosc aceste celule prin intermediul unui stimul antigenic specific. În plus, ele secretă citokine cum ar fi factorul de necroză tumorală şi interferonul γ, fapt ce permite stimularea a diferite mecanisme de apărare limfocitară. La porc, celulele NK reprezintă 9–19% din totalul limfocitelor circulante, în timp ce la alte specii, procentele variază între 10 şi 30. Celulele NK au morfologie variabilă cu specia. La porc, celulele NK sunt de dimensiuni mici sau medii, fără granulaţii citosolice. La şobolan şi la om, celulele NK sunt limfocite mari, cu granulaţii citosolice. Aceste celule apar într-un procent mai mare la animalele tinere şi diminuează cu vârsta.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 3

SISTEMUL NERVOS

ORGANIZAREA GENERALĂ A SISTEMULUI NERVOS

Din punct de vedere descriptiv, sistemul nervos este alcătuit din:

1. sistem nervos central, adăpostit în cutia craniană şi în canalul rahidian, cu:
   a. encefal;
   b. măduva spinării;
2. sistem nervos periferic, aflat în afara cutiei craniene şi a canalului rahidian, alcătuit din:
   a. ganglioni nervoşi;
   b. nervi.

Din punct de vedere funcţional, sistemul nervos este alcătuit din:

a. sistem nervos somatic;
b. sistem nervos vegetativ; ambele sisteme, cu o porţiune centrală şi una periferică.

Din punct de vedere anatomic, encefalul este alcătuit din:

1. telencefal (emisfere cerebrale);
2. cerebel;
3. trunchi cerebral alcătuit din:
   a. diencefal: hipofiză, hipotalamus, subtalamus, talamus şi epitalamus;
   b. mezencefal: pedunculii cerebrali, tuberculii cvadrigemeni;
   c. metencefal: puntea lui Varolio;
   d. mielencefal: bulbul rahidian.

SISTEMUL NERVOS CA UN COMPUTER

Sistemul nervos central poate fi comparat cu un computer, în care rolul comutatoarelor „on - off" este preluat de neuroni, în număr de peste 14×10^9 în scoarţa cerebrală de om. Componentele sistemului nervos central pot fi asociate cu cele ale computerelor: unităţi de memorie, unităţi de procesare a informaţiilor, structuri de intrare-ieşire a informaţiilor etc. Spre deosebire de computere, însă, sistemul nervos central conţine mult mai multe şi diferite programe.

Volumul informaţiei înmagazinate şi prelucrate de creierul uman, estimat la aproximativ 28×10^{11} gigabiţi[1], este mult mai mare decât al celui mai puternic computer. Sistemul nervos prelucrează automat şi inconştient aproximativ 10 milioane de biţi pe secundă. Cantitatea de informaţie prelucrată conştient de către sistemul nervos este, însă, de numai 15–30 biţi pe secundă, faţă de sute de mii de biţi pe secundă prelucraţi de computer. Viteza mult mai mare de prelucrare a informaţiei în computere se datorează vitezei mult mai mari de circulaţie a informaţiei. În sistemul nervos, viteza de transmitere a informaţiilor este mult mai lentă, de circa 2 m/s, datorită reacţiilor chimice complicate care se produc pentru transmiterea acestora. Odată cu creşterea cantităţii de informaţie prelucrată în creier creşte şi numărul de greşeli, ceea ce nu se întâmplă în cazul unui computer. De asemenea, creierul nu prelucrează strict raţional, impersonal şi rece informaţiile, spre deosebire de computer având anumite preferinţe, determinate de necesităţile biologice ale organismului şi de stările afective ale acestuia (Teodorescu-Exarcu, 1978).

---

[1] Denumirea de *bit* este acronimul de la ***binary digit***. A fost introdusă de John Tukey (1915–2000) şi este cantitatea de informaţie furnizată de producerea unuia din două evenimente echiprobabile.

Scanned with OKEN Scanner

Informație în sistemul nervos nu înseamnă doar impulsuri izolate, ci trenuri de impulsuri care constituie un semnal. Se apreciază că omul recepționează circa 1% din informații prin simțul gustului, 1,5% prin sensibilitatea tactilă, 3,5% prin miros, 11% prin auz și 83% prin văz. Cantitatea totală de informație ajunsă la analizatori este de circa 10^{11} biți/s, din care la sistemul nervos central ajung 10^7 biți/s. Din aceasta, 99% este prelucrată inconștient și respinsă ca nesemnificativă.

NEUROGLIA

În țesutul nervos există două tipuri de celule: *neuronul* (sau celula ner-voasă) și *neuroglia.*

Neurogliile, celulele gliale sau simplu gliile sunt celule non-neuronale ce asigură suport și întreținere, formează mielina și participă la transmiterea semnalelor în sistemul nervos[2]. În creierul uman, se estimează că gliile subclasează numeric neuronii într-un raport de circa 10 la 1 (fig. 3.1).

Funcțiile celulelor gliale

Gliile îndeplinesc patru mari funcții:

– constituie suport fizic pentru neuroni,
– contribuie la aprovizionarea cu substanțe nutritive și oxigen a neuronilor,
– ziolează neuronii unul de celălalt,
– distrug agenții patogeni și neuronii morți.

Unele glii reglează mediul intern al creierului, în special fluidul ce scaldă neuronii și sinapsele acestora, au rol în dezvoltare, contribuind la migrația neuronală în fazele de dezvoltare timpurie și producând molecule ce stimulează creșterea axonilor și a dendritelor. Cercetări recente relevă faptul că gliile din hipocamp și cerebel participă la transmiterea sinaptică prin reglarea *clearance*-ului neurotransmițătorilor, eliberarea de factori neuromodulatori cum ar fi ATP și chiar prin eliberarea de neurotransmițători proprii. Un exemplu îl constituie astrocitele.

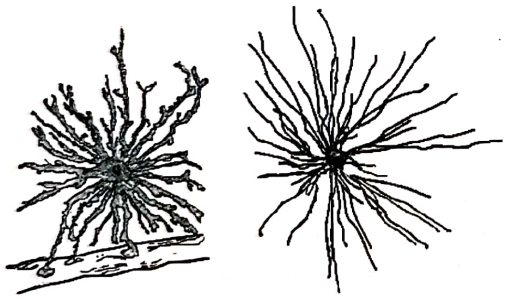


Figura 3.1. Neuroglii în encefal colorate prin metoda Golgi.

Cea mai notabilă diferență dintre neuroni și glii este incapacitatea acestora din urmă de a emite potențiale de acțiune și lipsa lor de organizare polară (absența dendritelor și a axonului).

Tipurile de glii

Sunt recunoscute două tipuri de glii: microglia și macroglia.

Microgliile sunt *macrofage* specializate, capabile de fagocitoză care protejează neuronii din sistemul nervos central.

Deși tehnic nu aparțin acestui grup de celule deoarece derivă dintr-un precursor hematopoietic și nu din țesutul ectodermal, ele sunt totuși încadrate aici datorită rolului lor de suport pentru neuroni.

Microgliile reprezintă aproximativ 15% din totalul celulelor sistemului nervos. Ele sunt prezente în toate regiunile creierului și ale măduvei spinării. Așa după cum le sugerează și numele, ele sunt relativ mai mici decât macrogliile. Sunt mobile în sistemul nervos și se multiplică în caz de leziuni ale țesutului nervos.

Macrogliile sunt de mai multe tipuri: astrocite, oligodendrocite, celule ependimale, celule radiale, celule Schwann și celule satelit. Astrocitele, oligodendrocitele, celulele ependimale și celulele radiale sunt prezente doar în SNC. Celulele Schwann și celulele satelit sunt prezente doar în SNP.

[2] Celulele gliale au fost identificate în 1856 de către patologul Rudolf Vircow și descrise într-o lucrare a sa asupra „țesutului conjunctiv" al creierului. Numărul celulelor gliale din creierul uman este de aproape 10 ori mai mare decât cel al neuronilor. După descrierea lor în cea de-a doua parte a secolului XIX, acest fapt a dat naștere la numeroase distorsiuni mediatice, culminând cu afirmația că „omul utilizează doar 10% din creier". Rolul gliilor, de manageri ai comunicațiilor intersinaptice, a fost descris, însă, relativ recent, în 2004.

Scanned with OKEN Scanner

Astrocitele (numite şi astroglii) sunt cele mai numeroase glii. Aceste celule prezintă proiecţii care ancorează neuronii de vasele sanguine care îi aprovizionează. Ele reglează compoziţia chimică a mediului neuronal prin înlăturarea excesului de ioni, în special potasiu, şi reciclarea neurotransmiţătorilor eliberaţi în timpul transmiterii sinaptice. Teorii recente sugerează că astrocitele ar fi cele mai importante reglatoare ale barierei sânge-creier. Astrocitele ar regla vasomotricitatea prin producrea de substanţe cum ar fi acidul arahidonic, ai cărui metaboliţi sunt vasoactivi. Sunt cunoscute două tipuri de astrocite, *protoplasmatice* şi *fibroase*, similare ca funcţie dar distincte morfologic şi ca distribuţie. Astrocitele protoplasmatice prezintă prelungiri scurte, groase şi foarte ramificate şi sunt prezente obişnuit în substanţa cenuşie. Astrocitele fibroase au prelungiri lungi, subţiri, slab ramificate şi sunt prezente obişnuit în substanţa albă.

Oligodendrocitele îmbracă axonii din SNC constituind teaca de mielină. Teaca de mielină asigură izolarea electrică a acestora, permiţând propagarea mai eficientă a semnalelor nervoase (influx nervos).

Celulele ependimare, numite şi ependimocite, limitează cavităţile SNC. Aceste celule creează şi secretă lichidul cerebrospinal şi contribuie la circulaţia acestui lichid prin vibraţiile cililor lor.

Celulele gliale radiale provin din celulele neuroepiteliale în procesul de neurogeneză. În procesul de dezvoltare a sistemului nervos, celulele gliale radiale au rol de progenitori neuronali. Ele sapă adevarate tuneluri în ţesutul nervos în care migrează neuronii nou-formaţi. În creierul matur, doar cerebelul şi retina mai deţin acest tip de celule. În cerebel, acestea sunt reprezentate de celulele Bergmann, cu rol în reglarea plasiticităţii sinaptice. În retină, celulele radiale Müller sunt principalele celule gliale, participând la comunicarea bidirecţională a neuronilor.

Celulele Schwann sunt similare funcţional oligodendrocitelor. Celulele Schwann asigură mielinizarea axonilor în sistemul nervos periferic (SNP). Aceste celule au activitate fagocitară şi elimină resturile celulare permiţând regenerarea neuronilor SNP.

Celulele satelit sunt celule mici care mărginesc suprafaţa exterioară a neuronilor SNP şi ajută la reglarea compoziţiei chimice a mediului.

Capacitatea de diviziune a gliilor

Majoritatea tipurilor de glii îşi păstrează capacitatea de diviziune la animalele adulte, în timp ce majoritatea neuronilor nu se mai divid. Oligodendrocitele sunt un exemplu de glii care nu se mai divid la adulţi. Singurii neuroni care îşi păstrează capacitatea mitotică la vârsta adultă au fost descrişi în doar câteva regiuni ale SNC, cum ar fi gyrusul dentat din hipocamp.

NEURONUL

Neuronii sunt celule ale sistemului nervos specializate în preluarea, procesarea şi transmiterea informaţiei[3].

ORGANIZAREA FUNCŢIONALĂ A NEURONULUI

Neuronul prezintă în alcătuirea sa patru mari componente funcţionale: **componenta de intrare** (dendritele şi corpul celular), **componenta integrativă** (punctul de emergenţă al axonului sau zona trigger), **componenta conductilă** (axonul) şi **componenta de ieşire** (terminalul axonal presinaptic, fig. 3.2 şi fig. 3.3). Cele patru mari componente funcţionale ale neuronului prezintă importanţă în cele patru responsabilităţi ale acestuia: 1) recepţionarea semnalelor de la alţi neuroni sau de la receptori, 2) integrarea acestor semnale, 3) transmiterea comenzilor sub forma impulsului nervos de-a lungul axonului, 4) semnalizarea unei celule adiacente la extremitatea terminală axonală.

---

[3] *Istoric*

Locul şi rolul neuronului în fiziologia sistemului nervos au fost stabilite la începutul secolului XX de către Ramon Y Cajal. Acesta a demonstrat că neuronii inter-comunică prin intermediul unor joncţiuni specializate, sinapsele. Pentru rezultatele sale, Cajal a fost răsplătit cu premiul Nobel.

Scanned with OKEN Scanner

Componenta de intrare este reprezentată de **dendrite şi pericarion**, cu rol în recepţionarea semnalelor de la alţi neuroni cu care vin în contact, conducându-le către componenta integrativă. Această componentă are rolul de a recepţiona semnalele provenite de la alţi neuroni sau de la receptori. Dendritele cresc suprafaţa disponibilă pentru formarea de sinapse şi sunt specializate în recepţionarea mesajelor mediate chimic. Corpul neuronal, ca şi dendritele, formează sinapse pe suprafaţa sa. Neurotransmiţătorul eliberat de sinapse acţionează asupra proteinelor-receptor. Rezultatul este formarea unui potenţial local (sinaptic) care se propagă spe corpul neuronal. Potenţialele locale care depolarizează membrana sunt *excitatoare*, iar cele care hiperpolarizează membrana sunt *inhibitoare*.

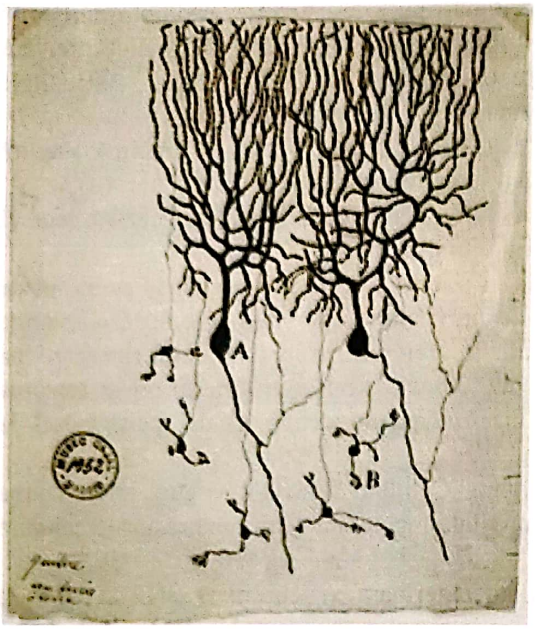


Figura 3.2. Desen original al lui Santiago Ramón y Cajal (premiat Nobel pentru Fiziologie) reprezentând neuroni cerebelari la papagal: A – neuroni bipolari Purkinje; B – celule granulare multipolare.

Componenta integrativă este reprezentată de **emergenţa axonală** (zona trigger = trăgaci), care este punctul în care diferitele potenţiale locale excitatoare sau inhibitoare se sumează algebric. Dacă suma algebrică este suficient de negativă şi se atinge un prag de depolarizare rezultă formarea unui potenţial de acţiune. Dacă această sumă algebrică este pozitivă rezultă o hiperpolarizare neuronală. Datorită marii densităţi a canalelor voltaj-dependente de Na^+ şi K^+, zona trigger are un prag de depolarizare mult mai scăzut comparativ cu restul neuronului.

Componenta conductilă este reprezentată de **axon**. Axonul este singura componentă a neuronului care poate fi mielinizată sau nu. Axonul este singura structură specializată în conducerea pe distanţă lungă a semnalelor neuronale pe calea propagării potenţialelor de acţiune. În membrana axonală predomină aceleaşi canale voltaj-dependente de Na^+ şi K^+. În axonii amielinici, aceste canale sunt răspândite uniform în timp ce în axonii mielinizaţi sunt mai dense în apropierea nodurilor Ranvier. Citoplasma axonală este lipsită de ribozomi, astfel că nu poate fi implicată în sinteza de proteine. Axonul se continuă cu o serie de ramificaţii butonate care constituie terminalul axonal.

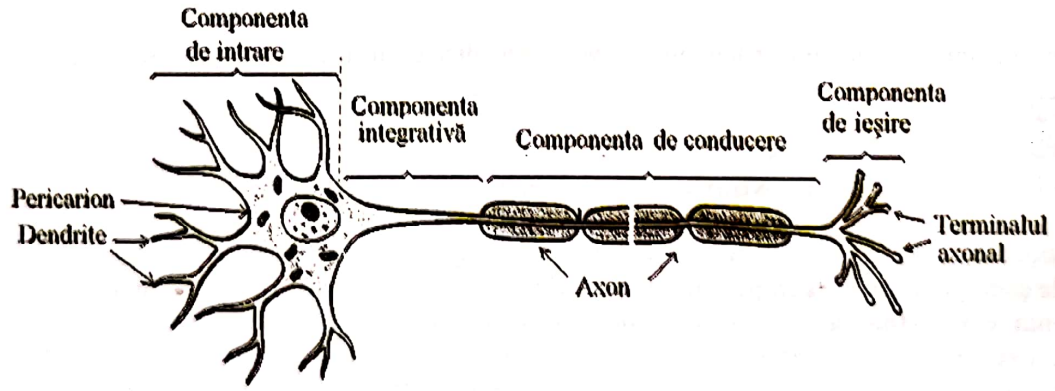


Figura 3.3. Componentele neuronului: 1. componenta de intrare, reprezentată de dendrite şi pericarion, 2. componenta integrativă, repezentată de emergenţa axonală până la prima teacă mielinică, 3. componenta conductilă, reprezentată de prelungirea axonală, 4. componenta de ieşire, reprezentată de ramificaţiile terminalului axonal.

Componenta de ieşire este reprezentată de **terminalul axonal**. Terminalul axonal presinaptic transmite semnale chimice către celulele adiacente, obişnuit un alt neuron, o celulă musculară sau o celulă glandulară.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul neuronilor primari aferenţi senzitivi (pseudounipolari) componenta de intrare este reprezentată doar de dendrite. Membrana dendritelor poate recepţiona direct stimulii. Membrana receptoare este înzestrată cu *canale stimul-dependente* (nu *voltaj-dependente*) care produc potenţiale de receptor sau generatoare. Axonul imediat adiacent terminalului axonal (respectiv, primul nod Ranvier în cazul fibrelor mielinice) serveşte drept zonă trigger şi este analog emergenţei axonale din neuronii centrali bipolari.

Pericarionul conţine organitele citoplasmatice obişnuite: nucleu, reticul endoplasmic, ribozomi, aparat Golgi, mitocondrii, având rol în fabricarea neurotransmiţătorilor. Macromolecule sintetizate în corpul neuronal sunt transportate de-a lungul axonului printr-un proces denumit **transport axoplasmic**. Proteine, neurotransmiţători peptidici, mitocondrii şi vezicule sunt transportate activ de la soma neuronului către terminalele dendritice sau axonale. Transportul poate fi activ (400 mm/zi) sau lent (1–10 mm/zi), ortograd sau retrograd, independent de tipul sau grosimea fibrei. Colchicina blochează transportul axoplasmic prin disruperea microtubulilor. Transportul veziculelor pare a fi dependent de o proteină transportoare numită **kinezină**.

Teaca de mielină

Prelungirile axonale sau dendritice ale unor neuroni sunt înconjurate de o structură denumită teaca de mielină (fig. 3.4). Teaca de mielină este formată de oligodendrocite în sistemul nervos central (SNC) şi de celulele Schwann în sistemul nervos periferic, celule care se rulează în jurul fibrei nervoase. Ambele tipuri de celule sunt nevroglii. Mielina este o substanţă lipidică (sfingomielină) aflată în compoziţia citoplasmei celulelor ce înconjoară ca o manşetă fibrele nervoase având rol de izolator electric. Fibrele nervoase din substanţa cenuşie a SNC nu sunt mielinizate. Fibrele din substanţa albă a SNC ca şi cele periferice sunt mielinizate, mielina conferindu-le aspectul alb-strălucitor. Nu toate fibrele din afara substanţei cenuşii sunt mielinizate, dar datorită contactului strâns cu fibrele mielinizate, acestea tind să fie presate (invaginate) în substanţa mielinică. Chiar şi în acest caz, însă, fibrele nemielinizate sunt neizolate şi menţin un contact direct cu lichidul extracelular pe toată lungimea lor. Teaca de mielină este întreruptă la intervale regulate de nodurile Ranvier.

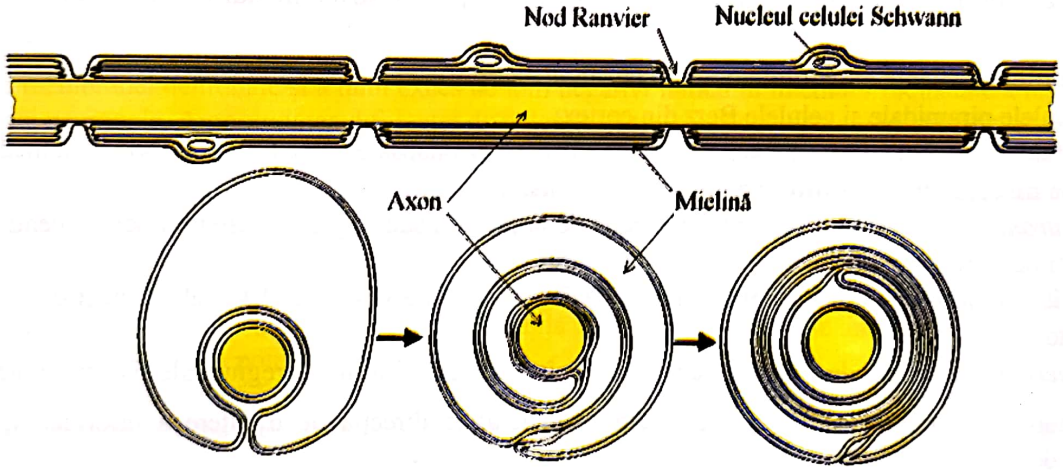


Figura 3.4. Schema unei fibre nervoase mielinice (sus). Teaca de mielină se formează prin rularea împrejurul fibrei nervoase a celulelor Schwann (jos) (după K. Schmidt-Nielsen, *Animal Physiology: Adaptation and environment*, third edition, Cambridge University Press, 1983, redesenat şi modificat).

Prezenţa tecii de mielină contribuie la creşterea vitezei de propagare a influxului nervos. Teaca de mielină acţionează ca un izolator electric crescând rezistenţa transversală a membranei axonale (rm). Aceasta previne scăderea de potenţial crescând constanta de lungime (λ). Constanta λ este distanţa peste care potenţialul de acţiune se poate propaga fără ca amplitudinea lui să scadă sub 37% din valoarea sa iniţială. λ se calculează după formula: $\lambda = (re/ra)^{1/2}$, unde ra este rezistenţa longitudinală a axoplasmei. Mielinizarea creşte λ de la câteva sute de μm în fibrele nemielinice la câteva mii de mm în fibrele mielinice (fig. 3.5, Stoney, 1996).

Scanned with OKEN Scanner

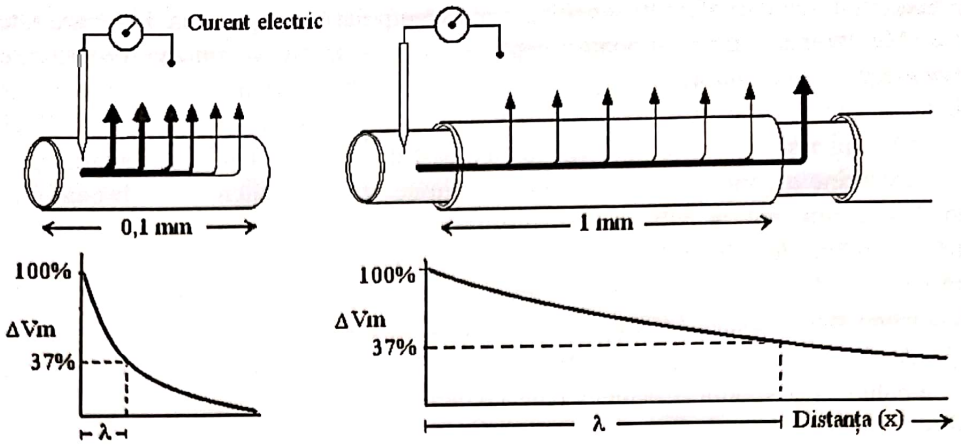


Figura 3.5. Influenţa tecii de mielină asupra vitezei de propagare a potenţialului de acţiune în fibra nervoasă. Teaca de mielină acţionează ca un izolator electric care previne scăderea potenţialului de acţiune, crescând constanta de lungime λ de câteva mii de ori (după Stoney, 1996).

Clasificarea neuronilor

În funcţie de **polaritate** neuronii pot fi:

– *unipolari* sau pseudounipolari: la aceşti neuroni, dendritele şi axonul emerg din acelaşi proces.

– *bipolari*: cu un singur axon şi o singură dendrită emergând de la extremităţi opuse ale somei neuronale;

– *multipolari*: cu mai mult de două dendrite.

Există neuroni care, datorită morfologiei lor nu pot fi strict încadraţi în vreuna din aceste categorii:

– celulele Purkinje şi celulele coş din cerebel;

– celulele piramidale şi celulele Betz din cortex;

– celulele Renshaw, neuroni care au ambele extremitaţi sinapsate cu neuronii motori alpha medulari.

După **direcţia de transmitere** a informaţiei se disting:

– *neuroni aferenţi* – care transmit informaţia de la ţesuturi sau organe la sistemul nervos central şi care sunt numiţi deseori neuroni senzitivi ;

– *neuroni eferenţi*, care transmit semnale de la sistemul nervos central la celule efectoare, numiţi şi neuroni motori ;

– *interneuroni*, cu rol de conectare a neuronilor în interiorul diferitelor regiuni ale sistemului nervos.

Noţiunile de *aferent* şi *eferent* se referă în general la direcţia de tranitere a informaţiei, spre şi, respectiv, de la sistemul nervos central.

În funcţie de **efectul exercitat** se deosebesc următoarele tipuri de neuroni:

– *neuroni excitatori*, care excită neuronii lor ţintă. Neuronii excitatori din creier sunt în majoritate de tip glutaminergic. Motoneuronii spinali eliberează acetilcolină ca neurotransmiţător. Acţiunea excitatoare sau inhibitoare nu este determinată totdeauna de neurotransmiţător, ci mai degrabă de receptorul post-sinaptic;

– *neuroni inhibitori*, care inhibă neuronii lor ţintă. Neuronii inhibitări sunt de cele mai multe ori interneuroni. Anumiţi nuceli din creier sunt prin excelenţă inhibitori: neostriatum, globus pallidus, cerebel. Neurotransmiţătorii inhibitori cei mai comuni sunt GABA şi glicina;

– *neuroni modulatori*, cu un efect mult mai complex, cunoscut sub denumirea de *neuromodulare*. Aceşti neuroni au ca neurotransmiţători dopamina, acetilcolina, serotonina etc.

În funcţie de **neurotransmiţătorul** eliberat, neuronii pot fi colinergici, GABAergici sau dopaminergici.

Scanned with OKEN Scanner

Numărul neuronilor

Numărul neuronilor variază foarte mult de la o specie la alta. După unele estimări, în creierul uman, numărul neuronilor se cifrează la circa 100 bilioane (10^{11}), iar numărul sinapselor la circa 100 trilioane (10^{14}). În schimb, un vierme nematod (*Caenorhabditis elegans*) are doar circa 300 neuroni, fiind un model ideal pentru studiul fiziologiei neuronale. Musculița de oțet (*Drosophila melanogaster*) are circa 300 000 de neuroni.

Proprietățile funcționale ale neuronilor

Ca și alte tipuri de celule, neuronii prezintă proprietăți de *excitabilitate* și *conductilitate*, dar în cazul neuronilor aceste proprietăți sunt esențiale pentru îndeplinirea funcțiilor lor (vezi mai jos). Urmare a specializării funcționale, neuronii și-au *pierdut* capacitatea de *multiplicare*. Unii neuroni au capacitatea de *sinteză* a unor hormoni și a mediatorilor chimici. În sfârșit, neuronii sunt celule cu un intens *metabolism*, preferând ca sursă de energie glucoza și acetoacetatul. Urmare a consumului energetic intens, neuronii sunt celule foarte sensibile la hipoxie. Lezarea prelungirilor neuronale (prin secționare, intoxicare, anoxie etc.) duce la *degenerarea* anterogradă (waleriană) sau/și retrogradă a fibrelor neuronale. Dacă leziunea produsă nu afectează corpul neuronal, iar distanța dintre capetele lezate este destul de redusă, prelungirile neuronale pot *regenera*.

POTENȚIALUL MEMBRANAR DE REPAUS AL NEURONULUI

Celula nervoasă, ca și alte celule ale organismului, are suprafața membranară încărcată electric, diferența de sarcină între cele două fețe ale membranei neuronale constituind *potențialul membranar de repaus*[4]. Potențialul de membrană este rezultatul repartizării diferențiate a ionilor, în special cei de Na^+ și K^+, pe cele două fețe ale neurilemei și al permeabilității diferențiate a membranei neuronale pentru aceşti ioni. Concentrația ionilor pozitivi este egală cu a celor negativi atât în mediul intracelular cât și în cel extracelular, potențialul de repaus constând în realizarea unui exces de ioni pozitivi numai în imediata vecinătate a feței externe a membranei neuronale și a unui exces de ioni negativi numai în imediata vecinătate a feței interne a membranei neuronale. Amplitudinea diferenței de potențial între cele două fețe ale membranei variază de la o celulă la alta, fiind cuprinsă între 40 și 75 mV, la majoritatea celulelor nervoase fiind de aproximativ 75 mV. Dacă se consideră că fluidul extracelular are o încărcătură de 0 mV, atunci potențialul membranar de repaus este de –75 mV, mai negativ pe fața internă decât pe fața externă a membranei. Dacă potențialul de membrană neuronal devine prea mare (sub –80 mV) celula devine inexcitabilă deoarece această valoare este prea depărtată de cea a pragului de depolarizare (–60 mV). Dacă potențialul de membrană neuronal devine prea scăzut, celula devine, de asemenea, inexcitabilă datorită în acest caz inactivării canalelor de Na^+ necesare pentru producerea potențialului de acțiune.

Factorii care determină formarea și menținerea potențialului de membrană sunt: activitatea unei pompe de Na^+,K^+, permeabiliatea selectivă a membranei față de ioni și prezența macromoleculelor ionice în interiorul celulei.

1. *Pompa de Na^+,K^+*. În membrana celulară există o proteină transportoare energo-dependentă care pompează ioni de Na^+ în afara celulei și ioni de K^+ în interiorul acesteia, împotriva gradientului lor de concentrație. Pompa generează o parte din potențialul de membrană deoarece pompează trei ioni de Na^+ în afara celulei pentru doi ioni de K^+ pompați în interiorul acesteia, ceea ce duce la concentrarea ionilor pozitivi pe suprafața externă a membranei.

2. *Permeabilitatea selectivă a membranei celulare pentru diferiți ioni.* Membrana celulară este mai permeabilă pentru K^+ decât pentru Na^+. Aceasta permite cationilor de K^+ să difuzeze prin membrana celulară

[4] *Istoric*

În 1937, John Zachary Young a constatat că axonii gigant de sepie pot fi folosiți pentru studiul proprietăților electrice ale neuronilor. Deoarece aceşti axoni sunt mult mai mari decât cei ai mami-ferelor, dar identici funcțional, ei au putut fi studiați mai ușor utilizând tehnologia acelor vremi. Prin inserarea de electrozi în axonii giganți de sepie a putut fi măsurat cu precizie potențialul de membrană neuronal.

Scanned with OKEN Scanner

în afara celulei, în direcția gradientului lor de concentrație, până la echilibrarea potențialului electric de membrană. Deoarece membrana celulară este aproape impermeabilă pentru ionii de Na^+, odată pompat în afara celulei, Na^+ nu mai poate redifuza în celulă, chiar dacă gradientele de concentrație și electric ale Na^+ ar conduce ionii de Na^+ înapoi în celulă.

Datorită permeabilității membranare scăzute, Na^+ extracelular are puțin efect asupra potențialului membranar de repaus. Aceasta înseamnă că scăderi sau creșteri substanțiale ale $[Na^+]$ produc depolarizări, respectiv, hiperpolarizări foarte slabe.

Modificari mici ale $[K^+]$, în schimb, determină modificări mari ale potențialului de repaus datorită conductanței membranare mari în repaus. O scădere relativ redusă a $[K^+]$ determină o depolarizare considerabilă. Depolarizarea K^+-indusă a neuronilor și a celulelor musculare poate duce la contracții musculare involuntare.

În privința Ca^{2+}, membrana neuronală prezintă o permeabilitate scăzută. Modificările care apar în urma variațiilor de $[Ca^{2+}]$ nu se datorează direct Ca^{2+} ci efectului acestui ion asupra canalelor de Na^+. Ca^{2+} are efect antipermisiv asupra Na^+. Scăderea $[Ca^{2+}]$ duce la deschiderea unui număr mai mare de canale de Na^+, crescând influxul de Na^+. Influxul de Na^+ în direcția gradientului de concentrație duce la depolarizare. Tetania hipocalcemică este un exemplu în acest sens (Stoney, 1996).

3. *Macromoleculele ionice intracelulare.* Mulți anioni intracelulari sunt macromolecule sintetizate în neuron și sunt prea voluminoase pentru a străbate membrana plasmatică. Aceste macromolecule anionice rămân blocate în celulă, atașate de fața internă a membranei, cu polul pozitiv în exteriorul celulei.

Funcționarea pompei de Na^+,K^+ este dependentă de rezervele energetice sub forma macromoleculelor de ATP. ATP rezultă în catabolismul celular al glucozei în prezența oxigenului. Orice factor care perturbă aprovizionarea continuă a neuronului cu glucoză și oxigen conduce la perturbări ale funcțiilor neuronale.

STRUCTURILE DE LEGĂTURĂ INTERNEURONALE: SINAPSELE

Sinapsele sunt structuri de legătură interneuronală care realizează transmiterea informației de la neuroni la alte celule (alt neuron, celulă musculară sau celulă glandulară). În funcție de structură și mecanismul de transmitere a informațiilor se deosebesc **sinapse electrice** (cu mecanism de transmitere electric) și **sinapse chimice** (cu mecanism de transmitere chimic).

Sinapsele electrice

În sinapsele electrice, terminalul axonal al unui neuron vine în contact strâns cu membrana următorului neuron, ceea ce conferă continuitate electrică între interiorul axonului și următorul neuron (fig. 3.6). Legăturile interneuronale stabilite sunt *joncțiuni gap*. În acest caz, spațiul care separă membrana axonului de cea a următorului neuron este redus la circa trei nanometri și prezintă o rezistență electrică redusă. Mecanismul transmiterii este cel al curenților locali. Transmiterea electrică se realizează fără întârziere. Sinapse cu transmitere electrică se întâlnesc mai ales la nevertebrate și la unii pești, unde transmiterea rapidă este necesară pentru realizarea unor reacții rapide. Multe sinapse electrice transmit informația *bidirecțional* dar în majoritatea suprafața de contact permite trecerea curenților numai într-un singur sens, de la terminalul axonal la următorul neuron.

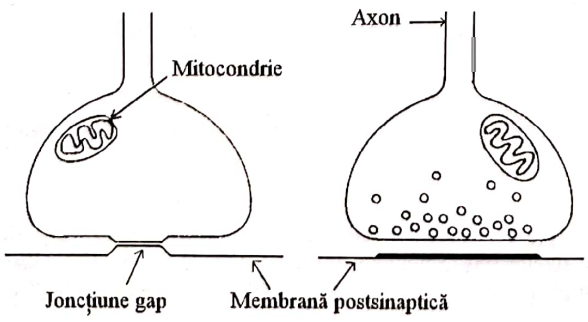


Figura 3.6. Schemă privind diferențele structurale dintre sinapsa cu mecanism de transmitere electric (stânga) și sinapsa cu mecanism de transmitere chimic (dreapta) al informației (după K. Schmidt-Nielsen, *Animal Physiology: Adaptation and environment*, third edition, Cambridge University Press, 1983).

Scanned with OKEN Scanner

Morfologia sinapselor chimice

În alcătuirea unei sinapse chimice intră suprafaţa de contact a terminalului axonal presinaptic denumită *membrană presinaptică*, suprafaţa receptoare a celulei adiacente (*membrana postsinaptică*) şi spaţiul dintre aceste două suprafeţe de contact, *fanta sinaptică*. Astfel, sinapsa ca joncţiune funcţională între două sau mai multe celule nervoase constă în principal din două componente: un versant presinaptic, care aduce influxul nervos, şi un versant postsinaptic care îl primeşte.

Terminalul axonal constă într-o serie de fibre presinaptice cu diametrul de 0,5–2 μm, denumite butoni *sinaptici* sau *terminali*. Suprafaţa membranei neuronului postsinaptic acoperită de un singur buton sinaptic este foarte mică (2–4 μm^2), dar numărul mare al butonilor face ca zona acoperită să ajungă la 40–80% din suprafaţa neuronului. Butonul presinaptic conţine un număr însemnat de mitocondrii, enzime şi vezicule sinaptice. Veziculele sinaptice, numite şi *sinaptozomi*, conţin stocate mici cantităţi de substanţe denumite generic *mediatori chimici* sau *neurotransmiţători* (tabelul 3.1).

Tabelul 3.1

Mediatori chimici şi receptori ai sistemului nervos
(după S.D. Stoney şi W.J. Jackson, 1996)

Neurotransmiţători	Receptorii	Neurotransmiţători	Receptorii
Amine biogene:		**Aminoacizi** (inhibitori):	
Adrenalină	α_1, α_2	GABA	$GABA_{A,\ B}$
Noradrenalină	β_1, β_2	Glicină	„
Dopamină	δ_1, δ_2	**Peptide**:	
Serotonină	$5\text{-}HT_{1A}$	Substanţa P	?
Histamină	H_1, H_2, H_3	Enkefalina	Delta (δ)
Aminoacizi (excitatori):		Endorfină	Mu (μ)
Glutamat	?	Dinorfină	Kappa (κ)
Aspartat	?	**Acetilcolină**	Muscarinici: M_1, M_2, Nicotinici

Existenţa numeroaselor mitocondrii în butonul presinaptic este legată de necesităţile energetice pentru sinteza şi eliberarea de neurotransmiţători. Veziculele cu mediatori sunt prezente doar în butonul presinaptic, lipsind în citosolul postsinaptic. Toţi butonii presinaptici ai unui neuron conţin acelaşi neurotransmiţător.

Fanta sinaptică este spaţiul delimitat între membranle pre- şi postsinaptică. Membrana butonului sinaptic (membrana presinaptică) şi membrana neuronului postsinaptic (membrana postsinaptică) nu se află în contact fizic direct, ci sunt separate de un mic spaţiu reprezentat de *fanta sinaptică*. În cazul sinapselor cu transmitere chimică, fanta sinaptică are o grosime de 30–50 nm. Fiind relativ mare, pentru transmiterea informaţiei prin acest spaţiu, mecanismul curenţilor locali devine ineficient. Compoziţia chimică a fantei sinaptice este încă necunoscută.

Membrana postsinaptică conţine ancorate molecule receptoare care se cuplează specific cu mediatorul chimic. Moleculele receptoare alcătuiesc canale care sunt normal închise în perioadele dintre transmiterile sinaptice. Ca răspuns la cuplarea cu mediatorii chimici, canalele transmembranare se deschid permiţând ionilor de sodiu, potasiu şi calciu să le traverseze.

Deşi fiecare neuron prezintă câte o singură prelungire axonală, aceasta se ramifică asigurând conectarea cu un număr imens de alţi neuroni sau de celule efectoare. În consecinţă, fiecare neuron prezintă pe suprafaţa sa un număr imens de contacte cu terminale axonale ale altor neuroni. Numărul sinapselor pe suprafaţa unui neuron este estimat la circa 10 000.

MECANISMELE MEDIAŢIEI CHIMICE ÎN SISTEMUL NERVOS

Transmiterea informaţională de tip sinaptic se realizează între receptorii senzoriali şi prelungirile dendritice, interneuronal (între axonul unui neuron şi dendritele sau pericarionul altui neuron) precum şi între terminaţiile neuronale axonale şi celule efectoare, musculare sau glandulare.

Scanned with OKEN Scanner

În urma eliberării din veziculele presinaptice sub acțiunea influxului nervos, moleculele de mediator chimic se cuplează cu receptorii postsinaptici determinând modificări ale permeabilității canalelor ionice transmembranare cu apariția unui PPSE în cazul sinapselor excitatoare sau PPSI în cazul sinapselor inhibitoare. Transmiterea chimică a informației prin sinapse prezintă unele particularități în funcție de neurotransmițător. Pentru exemplificare prezentăm mai jos mediația colinergică și mediația adrenergică.

Mediația colinergică

Acetilcolina asigură transmiterea chimică a informației în sinapsele preganglionare simpatice și parasimpatice, în fibrele postganglionare parasimpatice și în unele fibre postganglionare simpatice. Tot acetilcolina asigură transmiterea informației și în placa neuromusculară (vezi *Sistemul locomotor*).

În perioada dintre transmiteri, acetilcolina este stocată în butonul axonal presinaptic sub forma unor vezicule cu diametrul de aproximativ 20 până la 100 nm. Acetilcolina este sintetizată în corpul neuronal sau în terminația axonală din colină și acetil CoA sub controlul *colinacetilazei*. Veziculele presinaptice conțin și ATP, cu rol de *cotransmițător*[5]. Sosirea undei de depolarizare la extremitatea fibrei nervoase determină schimbări ale potențialului membranar, schimbări care permit Ca^{2+} să curgă în interiorul terminalului butonal. Trecerea Ca^{2+} se face prin canale de calciu care normal sunt închise, ele deschizându-se ca răspuns la schimbările de voltaj ale membranei, fiind denumite din această cauză și *canale voltaj-dependente*. Concentrația Ca^{2+} în terminalul butonal axonal crește extrem de rapid, acesta posedând mecanisme pentru sechestrarea rapidă a Ca^{2+}. Creșterea concentrației Ca^{2+} determină apropierea veziculelor cu neurotransmițător de suprafața membranei presinaptice, fuzionarea membranei acestora cu membrana presinaptică și eliberarea prin exocitoză a transmițătorului (și eventual a cotransmițătorului) în fanta sinaptică.

În cazul joncțiunii neuromusculare, la fiecare transmitere sinaptică sunt eliberate circa 300 vezicule cu mediator, fiecare veziculă conținând circa 10 000 molecule de acetilcolină. Acetilcolina eliberată din vezicule difuzează prin fanta sinaptică. Datorită distanței mici de difuziune, acetilcoliona ajunge în contact cu membrana postsinaptică într-o fracțiune de milisecundă (durată totuși mult mai lungă decât în cazul sinapselor cu transmitere electrică). Ajunsă în contact cu membrana postsinaptică, acetilcolina se cuplează cu situsul activ al *receptorilor de acetilcolină* ancorați în membrana postsinaptică (receptori muscarinici sau nicotinici). Cuplarea mediator-receptor determină deschiderea canalelor de sodiu ceea ce permite acestor ioni influxul. Aceste canale sunt denumite *chimic-dependente*, spre deosebire de canalele voltaj-dependente. Fiecare moleculă canal necesită două molecule de acetilcolină pentru a fi deschisă. Molecula canal rămâne deschisă o perioadă scurtă de timp, perioadă în care este traversată de circa 20 000 de ioni de Na. Ca urmare a transferului transmembranar de ioni, potențialul de membrană local se reduce până aproape de zero (PPSE). Amplitudinea scăderii potențialului membranar depinde de numărul canalelor deschise și de durata de timp în care acestea rămân deschise. Modificările de permeabilitate ale membranei postsinaptice au ca efect apariția pe suprafața acesteia a *potențialului postsinaptic*. În faza următoare, situsul esterazic al receptorului inactivează acetilcolina prin descompunere în colină și radical acetil, sub acțiunea *colinesterazei*. Ca urmare, canalele de Na^{+} se închid. O serie de substanțe pot influența transmiterea sinaptică (vezi *Sistemul locomotor*, *Vulnerabilitatea sinapselor la hipoxie și unele substanțe*).

Mediația adrenergică

Sub denumirea de mediație adrenergică este cunoscută mediația de la terminațiile postganglionare simpatice la organele lor efectoare. Acest tip de mediație este asigurat de noradrenalină, adrenalină și dopamină, astfel că mai corectă ar fi denumirea de mediație catecolaminergică. Toate cele trei catecolamine sunt sintetizate în corpul neuronal sau în terminațiile acestuia, pornindu-se de la același precursor comun, tirozina. La om, concentrația plasmatică a adrenalinei este de 0,51– 0,75 μg/L, iar cea a noradrenalinei este de 3,73 μg/L, aceste concentrații fiind proporționale cu rata sintezei și eliberării. 80% din secreția de catecolamine a medulosuprarenalei este adrenalină iar restul, noradrenalină.

[5] Cotransmițătorii sunt substanțe eliberate din terminațiile presinaptice împreună cu mediatorul chimic, prelungind și protejând acțiunea acestuia.

Scanned with OKEN Scanner

Noradrenalina sintetizată intraneuronal este stocată sub formă de vezicule cu diametrul de 200–400 Å. Veziculele conţin şi cotransmiţătorul ATP într-un raport de 4:1 în favoarea noradrenalinei. Adrenalina medulosuprarenală este, de asemenea, stocată sub formă de vezicule cu diametrul de 1 000–1 500 Å.

Eliberarea catecolaminelor din veziculele de depozit se realizează printr-un mecanism asemănător cu cel al eliberării acetilcolinei. Frecvenţa cea mai eficace de eliberare este de 30 de impulsuri pe secundă. Noradrenalina acţionează local dar difuzează în sânge acţionând şi general. Adrenalina este lansată în circulaţie acţionând numai general. După eliberare, soarta celor două catecolamine este diferită. În cazul noradrenalinei, cea mai mare parte este captată şi restocată în vezicule presinaptice. Restul este catabolizat fie local, fie în ficat. Catabolizarea locală a noradrenalinei este făcută de către *catecol-o-metiltransferază* şi *monoaminoxidază*. Adrenalina circulantă este, de asemenea, inactivată, în diferite ţesuturi, dar mai ales în ficat, de către aceleaşi enzime ca în cazul noradrenalinei.

POTENŢIALE LOCALE NEURONALE

Deşi numărul sinapselor din organism este de ordinul bilioanelor există doar două posibilităţi de modificare a potenţialului postsinaptic de către semnalul presinaptic: el poate fi mărit sau micşorat. Creşterea sau scăderea valorii potenţialului de membrană postsinaptic depinde de natura neurotransmiţătorului chimic din veziculele presinaptice, dar mai ales de natura receptorului din membrana postsinaptică.

Mecanismul formării potenţialelor locale

Când transmiterea sinaptică determină deschiderea canalelor de Na^+, influxul de Na^+ reduce potenţialul membranei postsinaptice faţă de valoarea de repaus, de exemplu de la –75 mV la –55 mV. Schimbarea postsinaptică de potenţial este numită *potenţial postsinaptic excitator* (PPSE). Acest potenţial este denumit excitator deoarece fiecare astfel de transmitere sinaptică măreşte şansele apariţiei potenţialului de acţiune. Membrana este depolarizată, sau, mai precis, hipopolarizată. Această hipopolarizare a membranei postsinaptice rezultă din interacţiunea neurotransmiţătorului cu receptorul din membrana postsinaptică. Deoarece mediatorul chimic presinaptic este descompus în scurt timp, potenţialul postsinaptic dispare, durata lui fiind de numai câteva milisecunde. Amplitudinea potenţialului postsinaptic este maximă doar în imediata apropiere a sinapsei. Deşi potenţialul postsinaptic se propagă pe suprafaţa membranei, amplitudinea sa scade până la dispariţie pe măsura depărtării de punctul în care a fost generat.

Când în urma interacţiunii mediatorului chimic cu receptorii postsinaptici rezultă deschiderea canalelor de K^+, acest ion difuzează prin canalele deschise în afara neuronului în cantitate mai mare decât obişnuit ducând la creşterea potenţialului postsinaptic (hiperpolarizarea membranei). Această hiperpolarizare a membranei postsinaptice este numită *potenţial postsinaptic inhibitor* (PPSI) deoarece scade posibilitatea apariţiei unui potenţial de acţiune. Ca şi PPSE, PPSI se propagă pe suprafaţa membranei postsinaptice, amplitudinea sa scăzând pe măsura propagării, până la dispariţie.

Potenţialele postsinaptice, excitatorii sau inhibitorii, sunt cunoscute ca *potenţiale locale*.

Proprietăţile potenţialelor locale

Potenţialele locale prezintă următoarele proprietăţi fiziologice:

– se propagă decrementţial. Amplitudinea diferenţei de potenţial scade pe măsura depărtării de punctul în care a fost generat, până la dispariţie;

– se propagă pe distanţe limitate;

– au amplitudine gradabilă, în funcţie de intensitatea stimulului, în gama de intensităţi subliminale. Astfel, potenţialele locale nu se supun legii „tot sau nimic";

– nu prezintă perioadă refractară;

– efectele mai multor potenţiale locale se sumează pe suprafaţa întregii membrane neuronale (vezi mai jos).

Potenţialele postsinaptice transformă (codifică) variaţia de intensitate a stimulării (cantitatea de neurotransmiţător eliberată) în variaţia continuă (datorită capacităţii de sumare) a amplitudinii lor. Aceasta este **codificare de tip „analogic"**. Potenţialul de membrană neuronal este rezultatul sumei algebrice a numeroaselor PPSE şi PPSI.

Scanned with OKEN Scanner

Semnul şi amplitudinea modificării de potenţial

Faptul că un potenţial postsinaptic este excitator (depolarizaor) sau inhibitor (hiperpolarizator) este determinat nu atât de neurotransmiţător cât mai degrabă de receptorul asupra căruia acţionează neurotransmiţătorul. Aceasta deoarece receptorul este cel care determină care conductanţe ionice sunt crescute sau scăzute. Dacă receptorul activat determină predominant o creştere a influxului de Na^+, potenţialul sinaptic va fi depolarizator (PPSE). Daca predomină efluxul de K^+ sau Ca^{2+}, atunci potenţialul sinaptic va fi hiperpolarizator (PPSI). Cu mici excepţii, *glutamatul* este un neurotransmiţător excitator, iar *acidul gamma aminobutiric* şi *glicina* sunt neurotransmiţători inhibitori. *Acetilcolina* are efect inhibitor pe musculatura arteriolelor şi stimulator pe musculatura tubului digestiv, deşi acţionează pe aceiaşi receptori, *muscarinici*. *Noradrenalina* are efecte stimulatoare când acţionează pe receptorii α şi efecte inhibitoare pe receptorii β.

Amplitudinea potenţialelor sinaptice este determinată de cantitatea de neurotransmiţător eliberată şi de rata cu care acesta este înlăturat din fanta sinaptică.

POTENŢIALUL DE ACŢIUNE NEURONAL

Geneza potenţialului de acţiune în zona trigger neuronală

Deoarece magnitudinea potenţialelor postsinaptice descreşte până la dispariţie pe măsura depărtării de punctul în care au fost generate, celula nervoasă trebuie să dispună de un alt mijloc pentru transmiterea semnalului electric de la sinapsa receptoare dendritică la extremitatea axonală. Acest mijloc este *potenţialul de acţiune neuronal* denumit şi **influx nervos**. Potenţialul de acţiune apare când amplitudinea potenţialului de membrană neuronal scade sub *valoarea prag* (fig. 3.6). **El îşi are originea la nivelul zonei trigger neuronale** şi se propagă până la extremitatea terminală axonală fără să scadă (prea mult) în amplitudine.

Producerea potenţialului de acţiune se realizează în următoarele etape:

– deschiderea canalelor de Na^+ cu influx de Na^+ şi depolarizarea zonei trigger neuronale. Pe măsură ce zona trigger devine mai depolarizată, mai multe canale de Na^+ se deschid. Acest ciclu *feed-back* pozitiv este numit **activarea Na** şi are rol de depolarizare a zonei trigger.

– la scurt timp de la influxul Na^+ are loc deschiderea canalelor de K^+ şi efluxul de K^+, fenomen denumit **activarea K**. Activarea K determină repolarizare.

– un alt factor care contribuie la repolarizare este **inactivarea Na**: în momentul în care depolarizarea a atins nivelul maxim, canalele de Na^+ se închid. Deoarece canalele de K^+ nu sunt încă închise, efluxul de K^+ persistă pentru o perioadă de 5–10 ms, creând o **perioadă de hiperpolarizare**.

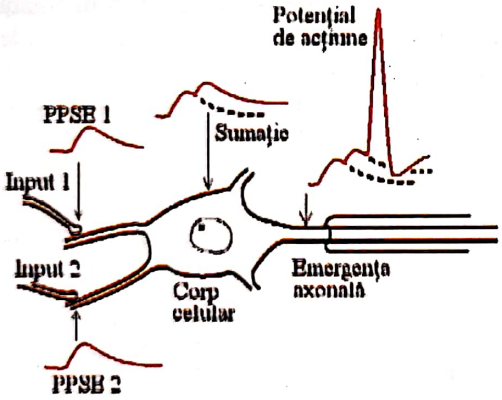


Figura 3.6. Sumaţia efectului a două potenţiale postsinaptice excitatorii pe suprafaţa unui neuron, cu generarea unui potenţial de acţiune.

Perioadele potenţialului de acţiune

În desfăşurarea potenţialului de acţiune se disting trei perioade: perioada refractară absolută, perioada refractară relativă şi perioada de hiperpolarizare (fig. 3.7). Perioada de timp în desfăşurarea potenţialului de acţiune în care neuronul nu poate fi reexcitat, indiferent de intensitatea stimulului, constituie *perioada refractară absolută*. Această perioadă este egală cu durata potenţialului de acţiune: 1 ms. Durata perioadei refractare absolute limitează frecvenţa descărcărilor de potenţial neuronal la circa 1 000 Hz. În următoarele 5–10 ms pragul de excitabilitate este mai mare decât normal. Aceasta se datorează în principal prelungirii efluxului de K^+. Această perioadă în care stimuli cu intensitate mai mare decât normal reuşesc să depolarizeze membrana este numită *perioadă refractară relativă*. Durata ei este egală cu cea a *perioadei de hiperpolarizare*.

Scanned with OKEN Scanner

Proprietăţile potenţialului de acţiune

Potenţialele de acţiune prezintă următoarele proprietăţi fiziologice:

– se propagă fără decrement, adică amplitudinea diferenţei de potenţial rămâne constantă pe toată suprafaţa de propagare. Această propagare a potenţialului de acţiune fără scăderea amplitudinii implică intervenţia unor mecanisme metabolice generatoare de energie. Propagarea fără decrement a potenţialului de acţiune înseamnă transmiterea informaţiei fără distorsionarea acesteia;

– se supun legii „tot sau nimic". Potenţialul de acţiune apare la valoarea maximală chiar la intensitatea de prag a stimulării. Stimulii supraliminali nu provoacă potenţiale de acţiune mai mari decât cei de valoare liminală (de prag). Informaţia este codificată în frecvenţa potenţialelor de acţiune, nu în amplitudinea lor. **Cu cât este mai puternică depolarizarea în zona trigger, cu atât creşte frecvenţa potenţialelor de acţiune.** Altfel spus, diferenţele de intensitate ale stimulului sunt codificate în serii sau trenuri de potenţiale de acţiune diferite ca frecvenţă. Această codificare a unor fenomene continue (amplitudinea depolarizării) în fenomene discontinue (frecvenţa potenţialelor de acţiune) se numeşte codificare de tip *digital*. În înlănţuirile sinaptice, codificarea de tip analog alternează cu cea de tip digital;

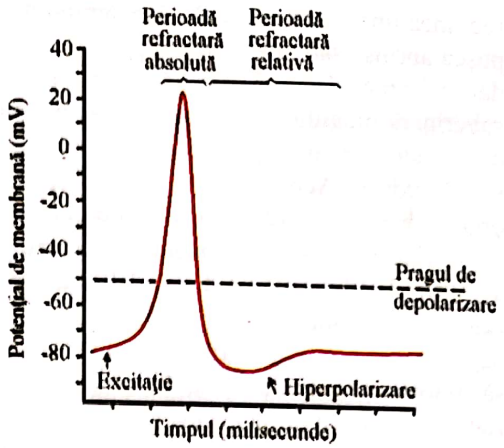


Figura 3.7. Potenţial neuronal de acţiune: depolarizare peste valoarea de prag şi apoi repolarizare la valoarea potenţialului de repaus.

– prezintă fază refractară absolută.

Postpotenţialele hiperpolarizatoare

În condiţii normale, în neuronii cerebrali frecvenţa potenţialelor de acţiune este de 500–600 Hz. Neuronii motori medulari emit, însă, potenţiale de acţiune la frecvenţe de circa 100 Hz. Alţi neuroni, cum ar fi cei olivari bulbari, au o frecvenţă de emitere sub 10 Hz. Cel mai important factor care reglează frecvenţa de emitere a potenţialelor de acţiune este prezenţa canalelor de potasiu calciu-dependente în corpul neuronal şi zona trigger. Aceste canale sunt activate de creşterea [Ca^{2+}], creştere care se datorează pătrunderii în celulă a Ca^{2+} prin canalele de Ca^{2+} voltaj-dependente sau eliberării de Ca^{2+} din depozitele celulare (eliberare de calciu calciu-indusă), sau prin acţiunea proteinei G (Stoney, 1996). Creşterea conductanţei pentru K^+ determină un lung postpotenţial hiperpolarizator cu o durată de 50–500 ms. Una din acţiunile neurotrofinelor (factori de creştere care acţionează asupra receptorilor kinazo-tirozinici) este tocmai activarea canalelor de K^+, Ca^{2+}-activate.

Mecanismele de propagare a potenţialului de acţiune în fibra nervoasă

Sunt cunoscute două mecanisme de propagare a potenţialului de acţiune în fibra nervoasă, în funcţie de structura acesteia: *propagarea din aproape în aproape* sub forma curenţilor locali Hermann şi *propagarea saltatorie*.

Mecanismul de propagare a potenţialului de acţiune din aproape în aproape se întâlneşte în fibrele nemielinizate. În acest tip de fibre, potenţialul de acţiune generat în zona trigger determină apariţia unor **curenţi locali** care se propagă atât spre axon (ortograd) cât şi spre soma neuronală (retrograd). Aceşti curenţi produc în zona mebranară adiacentă un **potenţial electrotonic depolarizator**, care este versiunea atenuată a unui potenţial de acţiune. Potenţialul electrotonic determină deschiderea canalelor de Na^+ din zona fibrei imediat adiacentă, ducând la apariţia unui potenţial de acţiune în zona în care depolarizarea este peste valoarea de prag. Între zona excitată a axolemei (suprafaţa negativă) şi regiunile învecinate neexcitate (suprafaţa pozitivă) apare o diferenţă de polarizare electrică şi, implicit, o diferenţă de potenţial ce generează un curent electric local (curent Hermann) cu durata de câteva milisecunde. Acest curent generează în

Scanned with OKEN Scanner

regiunea imediat învecinată un potenţial de acţiune care se răspândeşte din aproape în aproape ca „praful de puşcă aprins" sau „ca focul de prerie". Propagarea sub forma curenţilor locali Hermann este decrementială, dar rezistenţa electrică scăzută a celulelor Schwann şi valoarea ridicată a potenţialului de acţiune (de 5–10 ori superioară pragului de stimulare) fac posibilă propagarea până la celula următoare. Mecanismul propagării din aproape în aproape a potenţialului de acţiune implică cheltuieli energetice ridicate şi se realizează cu viteză redusă. Acest mecanism de propagare este caracteristic fibrelor vegetative care reglează activitatea organelor interne a căror musculatură netedă reacţionează lent.

Mecanismul de propagare saltatorie a potenţialului de acţiune se întâlneşte în fibrele mielinizate. În acest tip de fibre, segmentul nodal este practic inexcitabil, având o rezistenţă de milioane de ori superioară celei a nodurilor Ranvier şi o densitate foarte scăzută a canalelor de Na^+ voltaj-dependente. Pragul de depolarizare a internodurilor este aproape infinit. Aceasta face ca liniile de forţă ale biocurenţilor de acţiune să străbată membrana numai în zona nodurilor Ranvier. Potenţialele de acţiune se formează doar în nodurile Ranvier, unde densitatea canalelor de Na^+ voltaj-dependente este foarte ridicată. Astfel, potenţialul de acţiune „sare" de la un nod Ranvier la următorul nod Ranvier (propagare saltatorie). Propagarea saltatorie, demonstrată în 1939 de către Tosaki, Hodgkin şi Huxley, reduce de circa 300 de ori consumul energetic necesar conducerii potenţialului de acţiune şi creşte de 10–15 ori viteza acestei propagări comparativ cu fibrele amielinice.

Propagarea potenţialului de acţiune după schema potenţial de acţiune → potenţial electrotonic → potenţial de acţiune se repetă ciclic constituind un **ciclu de conducere**. Acelaşi ciclu guvernează conducerea potenţialului de acţiune atât în fibrele amielinice cât şi în fibrele mielinice. Atâta doar că în fibrele mielinice un astfel de ciclu acoperă o distanţă de 1–2 mm, datorită constantei de lungime λ mai mari, iar în fibrele amielinice acoperă o distanţă mult mai mică.

Este important de reţinut că **fiecare potenţial de acţiune format în zona trigger constituie doar stimulul pentru producerea potenţialului de acţiune axonal pe calea curenţilor locali şi a potenţialului electrotonic**.

Propagarea axonală ortogradă a potenţialului de acţiune este asigurată de faptul că zona imediat retrogradă (începând cu zona trigger) se află în faza refractară absolută.

Viteza de propagare a potenţialului de acţiune (a influxului nervos)

Unele impulsuri trebuie transmise rapid, altele mai lent. De exemplu, impulsurile senzoriale care informează creierul despre poziţia instantanee a membrelor în timpul alergării trebuie transmise foarte rapid, altfel informaţia ar fi inutilă. De asemenea, impulsurile motorii trimise de către creier muşchilor. În schimb, o durere prelungită, organismul nu are nici un interes să fie transmisă rapid.

În funcţie de structură şi viteza de conducere, fibrele nervoase sunt clasificate în două tipuri: tipul A şi tipul C. Fibrele de tip A sunt fibrele mielinizate aparţinând nervilor spinali şi conduc cu viteză ridicată. Tipul A este subîmpărţit în următoarele subtipuri de fibre:

– fibre α, cu diametru între 10–20 μm şi viteză de conducere de 60–120 m/s, prezente în structura nervilor senzitivi proprioceptori şi a nervilor motori ai musculaturii somatice;

– fibre β, cu diametru între 5 şi 15 μm şi cu viteză de conducere de 30–90 m/s;

– fibre γ, cu diametru între 1 şi 5 μm şi cu viteză de conducere de 6–60 m/s şi

– fibre δ, cu diametru între 1 şi 5 μm şi cu viteză de conducere între 6 şi 30 m/s.

Fibrele de tip C sunt nemielinizate şi conduc cu viteză mică. În categoria fibrelor de tip C intră peste jumătate din fibrele senzoriale din majoritatea nervilor periferici şi toate fibrele vegetative postganglionare.

Pentru diferite viteze de conducere există fibre cu structură diferită (mielinizate sau nemielinizate) şi cu grosime diferită: între 0,5 şi 20 μm. Viteza de conducere a potenţialului de acţiune variază între 0,5 m/s în fibrele axonice subţiri nemielinizate şi 120 m/s în fibrele axonice mielinizate groase. Viteza de conducere a potenţialului de acţiune creşte cu diametrul fibrei deoarece un diametru mai mare înseamnă un volum mai mare de axoplasmă şi astfel un mediu de mai mică rezistenţă electrică. Viteza de conducere într-o fibră mielinizată este de aproximativ 100 de ori mai mare decât într-o fibră nemielinizată cu acelaşi diametru. O fibră mielinizată cu diametru de 4–8 μm conduce cu o viteză de aproximativ 30 m/s. Aceeaşi viteză de conducere este realizată de fibre nemielinizate cu diametru de aproximativ 500 μm.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Legile conducerii influxului nervos

Propagarea influxului nervos prin fibra nervoasă are la bază următoarele legi:

– legea integrității fiziologice, conform căreia conducerea influxului nervos implică integritatea anatomică a fibrei nervoase. O fibră comprimată, ligaturată, refrigerată, tracționată sau anesteziată nu conduce influxul nervos;

– legea conducerii izolate: influxul nervos este condus izolat prin fiecare fibră nervoasă, fără a se propaga la fibrele înconjurătoare. Conducerea izolată s-ar datora tecii de mielină, în fibrele lezionate excitația difuzând la fibrele învecinate;

– legea conducerii bilaterale: în condiții experimentale, aplicarea unei excitații pe o fibră nervoasă este urmată de propagarea bidirecțională a potențialului de acțiune. În condiții fiziologice, potențialul de acțiune se propagă unidirecțional, sensul unidirecțional (ortograd) fiind asigurat de sinapse. *Reflexul de axon* se datorează tocmai conducerii bilaterale a excitației;

– legea conducerii nedecrementiale: influxul nervos este condus pe lungimea întregii fibre fără a scădea în intensitate (sau intensitatea nu scade sub 37% din valoarea inițială, astfel încât potențialul de acțiune să nu-și piardă mesajul informațional);

– legea „multiplicării" influxului nervos în terminalul axonal: influxul nervos se distribuie nedecremential tuturor ramificațiilor terminalului axonal;

– legea „tot sau nimic": fibrele nervoase răspund prin apariția potențialului de acțiune de fiecare dată când nivelul depolarizării potențialului de membrană a atins valoarea de prag[6].

PROPRIETĂȚILE FUNCȚIONALE ALE SINAPSELOR

Întârzierea sinaptică

Timpul necesar pentru derularea proceselor chimice impuse de trecerea infor-mației de la membrana presinaptică la cea postsinaptică se numește întârziere sinaptică și este de 0,4–0,7 s pentru o sinapsă. Întârzierea sinaptică este datorată: 1) eliberării substanței transmițătoare; 2) difuziunii transmițătorului spre membrana neuronală postsinaptică; 3) acțiunii transmițătorului asupra receptorului postsinaptic; 4) schimburilor ionice care determină formarea PPSE sau PPSI.

Conducerea unidirecțională

Sinapsele transmit influxul nervos într-un singur sens: de la butonul presinaptic la membrana postsinaptică. Deoarece axonii conduc influxul nervos bidirecțional, rezultă că sinapsa este structura care ordonează sensul funcțional al transmiterii influxului nervos în sistemul nervos, conferind și un sens logic transmiterii informației în sistemul nervos. Conducerea unidirecțională este asigurată de prezența mediatorului chimic numai în butonul presinaptic și a receptorilor specifici doar în membrana postsinaptică.

Oboseala sinaptică

Stimularea repetată și la o frecvență ridicată a sinapsei duce la imposibilitatea transmiterii informației prin sinapsă, fenomen denumit *oboseală sinaptică*. Oboseala sinaptică se datorează epuizării rezervelor energetice necesare resintezei media-torului chimic. O terminație sinaptică poate stoca o cantitate de mediator echivalentă cu transmiterea a 1×10^4 impulsuri succesive, cantitate ce poate fi epuizată în câteva minute. La o frecvență descărcărilor de potențial este de 50 Hz, mediatorul chimic se epuizează în circa 200 s. După un timp de „odihnă", sinapsa poate funcționa din nou, datorită resintetizării mediatorului chimic în butonul terminal.

---

[6] *Istoric*

În România, cercetări în domeniul electrofiziologiei nervoase a realizat Ioan Athanasiu (1868–1926), medic veterinar fiziolog. Athanasiu a fost membru corespondent al Academiei Române, rector la Universitatea din București și profesor la Facultatea de Medicină Veterinară din București. Este unul dintre întemeietorii fiziologiei moderne românești. A colaborat la Marele dicționar de fiziologie francez. A lucrat mai mulți ani în cadrul Institutului Marey din Paris unde a făcut cercetări asupra energiei nervoase motoare și de electrofiziologie. A publicat numeroase articole în legătură cu bazele științifice ale educației fizice. Împreună cu D. Călugăreanu a publicat „Fiziologia animală". Athanasiu s-a remarcat prin interpretarea materialistă a problemelor teoretice din domeniul biologiei generale și al fiziologiei (sursa: Wikipendia, the free encyclopedia).

Vulnerabilitatea sinapselor la hipoxie şi unele substanţe

Fiind structuri care necesită cheltuială energetică ridicată, sinapsele sunt sensibile la aportul de oxigen. Unele substanţe medicamentoase sau toxine precum şi unele elemente chimice (Ca^{2+}, Mg^{2+}) influenţează transmiterea sinaptică (pentru detalii, vezi *Sistemul locomotor*).

INHIBIŢIA SINAPTICĂ

În sinapsele inhibitorii, cuplarea mediatorului chimic cu receptorul de pe membrana postsinaptică determină deschiderea canalelor de K^+ şi efluxul acestui ion, ceea ce duce la hiperpolarizarea membranei prin formarea unui PPSI. PPSI nu se propagă de-a lungul structurilor fibrilare postsinaptice ci rămâne cantonat în zona în care a fost generat, reducându-i excitabiliatatea pe o durată scurtă de timp: 10–15 ms. Dintre mediatorii inhibitori se remarcă *glicina* şi *acidul gamma-aminobutiric*. Alţi mediatori pot exercita efecte excitatorii sau efecte inhibitorii. Acetilcolina, de exemplu, este stimulatoare a fibrelor musculare intestinale dar inhibitoare a fibrelor miocardice. Efectul excitator sau inhibitor este în funcţie de structura receptorului şi a canalelor ionice pe care le deschide. Sinapsele inhibitorii sunt prezente numai între axon şi soma neuronului.

Tipuri de inhibiţie sinaptică

Efectul inhibitor al sinapselor nu este cauzat totdeauna de o hiperpolarizare a membranei postsinaptice. Din acest punct de vedere se disting două tipuri de inhibiţie: presinaptică şi postsinaptică.

Inhibiţia presinaptică

Interneuronii care utilizează acidul gamma aminobutiric (GABA) ca transmiţător inhibitor determină de regulă PPSI pe membrana celulei postsinaptice. În alte cazuri, însă, în special în măduva spinării şi sistemul senzorial somatic, neuronii GABA-ergici formează sinapse axo-axonice pe terminalul axonal, sinapse care secretă neurotransmiţători excitatori. Sinapsele axo-axonice GABA-ergice determină inhibiţie presinaptică, o perioadă de 100–200 ms în care un potenţial de acţiune în terminalul axonal excitator determină eliberarea unei cantităţi de neurotransmiţător mai reduse decât normal (fig. 3.9). Aceasta însemnă că, în prezenţa unei acţiuni inhibitorii presinaptice, amplitudinea PPSE determinată de neuronul excitator în celula postsinaptică este mai redusă. Mecanismul de acţiune al acestei inhibiţii este insuficient cunoscut. Se pare că descărcarea de mediator GABA determină o uşoară depolarizare a membranei presinaptice, producând inactivarea canalelor de Na^+ voltaj-dependente, necesare pentru generarea potenţialului de acţiune, şi interferarea canalelor de Ca^{2+} voltaj-dependente. Aceasta are drept consecinţă scăderea cantităţii de neurotrasmiţător eliberată. Conform altor teorii, însă, mediatorul eliberat de terminaţia inhibitorie ar avea rol de neuromodulator, intervenind direct în sinteza şi eliberarea de mediator din terminaţia excitatorie. Inhibiţia presinaptică se realizează fără eliberarea unui neurotransmiţător inhibitor, deci fără a se produce hiperpolarizarea membranei postsinaptice.

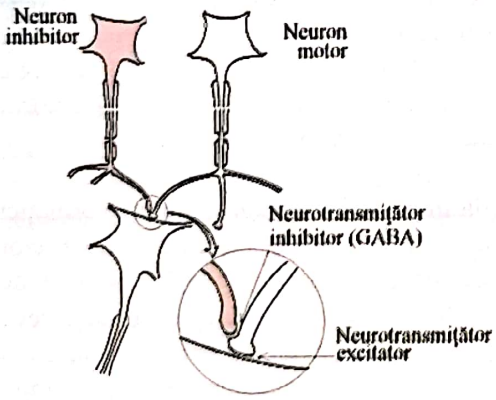


Figura 3.9. Inhibiţie presinaptică: neuronul inhibitor se sinapsează pe terminalul axonal al neuronului excitator, eliberând aici neurotransmiţătorul inhibitor, care scade descărcarea de neurotransmiţător excitator (original).

Inhibiţia postsinaptică

Acest tip de inhibiţie prezintă mai multe variante. Una dintre variantele inhibiţiei postsinaptice este *inhibiţia recurentă* prin intermediul neuronilor intercalari Renshaw (fig. 3.10). Neuronii intercalari Renshaw primesc aferenţe de la colaterale axonice ale motoneuronilor spinali. Axonii neuronilor Renshaw formează sinapse inhibitorii pe suprafaţa motoneuronilor spinali. Mediatorul chimic eliberat la terminaţiile axonale ale neuronilor Renshaw determină totdeauna hiperpolarizarea membranei

Scanned with OKEN Scanner

postsinaptice. Stimularea lor determină reducerea posibilităţii apariţiei unui potenţial de acţiune în motoneuronii spinali. Inhibiţia recurentă prin neuroni intercalari Renshaw este un mecanism de protecţie a musculaturii somatice împotriva excitaţiilor puternice. Stricnina, anticolinesterazicele şi toxina tetanică blochează transmiterea prin sinapsele inhibitoare Renshaw, ceea ce explică puternicele lor efecte excitatorii.

Autoreceptorii

Terminalul axonal poate poseda receptori pentru propriul său neurotransmiţător sau pentru alţi neurotransmiţători. Aceşti receptori de pe terminalul axonal care leagă propriul neurotransmiţător sunt denumiţi *autoreceptori*. Ei funcţionează deseori prin intermediul proteinei G, scăzând eliberarea de mediator prin scăderea cAMP şi a Ca^{2+} în terminal.

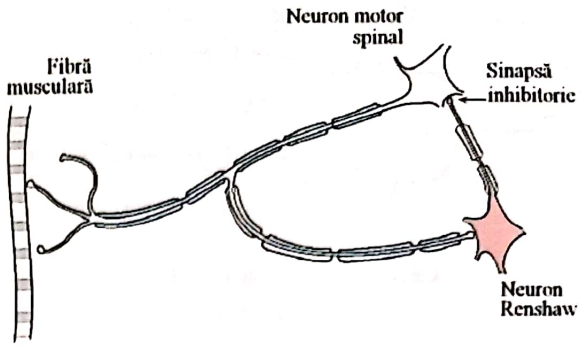


Figura 3.10. Schema conexiunilor neuronale în inhibiţia postsinaptică prin intermediul neuronilor Renshaw: neuronul motor spinal trimite ramificaţii axonale către efectorul muscular şi către neuronul inhibitor Renshaw care formează sinapse inhibitiorii pe neuronul motor spinal (original).

TRANSMITEREA ŞI PROCESAREA IMPULSURILOR ÎN POPULAŢIILE NEURONALE

Sistemul nervos central este alcătuit din mii de populaţii neuronale (centri nervoşi, grupuri de neuroni cu aceeaşi funcţie). Fiecare populaţie neuronală prelucrează impulsurile în mod caracteristic, făcând posibilă îndeplinirea multitudinilor de funcţii ale sistemului nervos.

TRANSMITEREA INTENSITĂŢII STIMULILOR ÎN TRACTURILE NERVOASE – SUMAŢIA TEMPORALĂ ŞI SUMAŢIA SPAŢIALĂ

Una din proprietăţile unui impuls (durerea, de exemplu) care trebuie transmisă este intensitatea acesteia. Diferitele grade ale intensităţii stimulilor pot fi transmise fie utilizând un număr mai mare de fibre paralele, ceea ce reprezintă *sumaţia spaţială*, fie transmiţând mai multe impulsuri pe calea unei singure fibre, ceea ce reprezintă *sumaţia temporală*.

În cazul sumaţiei spaţiale, stimularea tactilă a unei suprafeţe cutanate reduse poate rămâne fără efect, iar dublarea suprafeţei stimulate poate determina reflexul de grataj. Sumaţia temporală se explică prin aceea că un stimul subliminal devine eficient dacă este aplicat repetitiv asupra aceleiaşi căi aferente. Mecanismul constă atât în creşterea disponibilităţilor de mediator în terminaţiile presinaptice, cât şi în sumarea PPSE determinate de fiecare stimul în parte.

DIVERGENŢA ŞI CONVERGENŢA SEMNALELOR ÎN CENTRII NERVOŞI

În centrii nervoşi, semnalele provenite de la un neuron pot fi distribuite mai multor neuroni diferiţi. Procesul se numeşte divergenţă şi se întâlneşte frecvent în sistemul nevos central (fig. 3.11, sus). Un exemplu îl constituie reflexul de flexie: impulsurile senzitive provenite de la una din jumătăţile corpului sunt distribuite neuronilor motori ai ambelor jumătăţi ale măduvei spinării. Invers, impulsurile provenite de la mai multe surse şi distribuite aceleiaşi celule neuronale constituie fenomenul de convergenţă (fig. 3.11, jos). Procesul de convergenţă permite sumaţia stimulilor. Un exemplu de convergenţă este cel al neuronilor alpha-medulari stimulatori ai musculaturii scheletice, care primesc impulsuri convergente de la interneuroni şi de la neuronii piramidali.

Scanned with OKEN Scanner

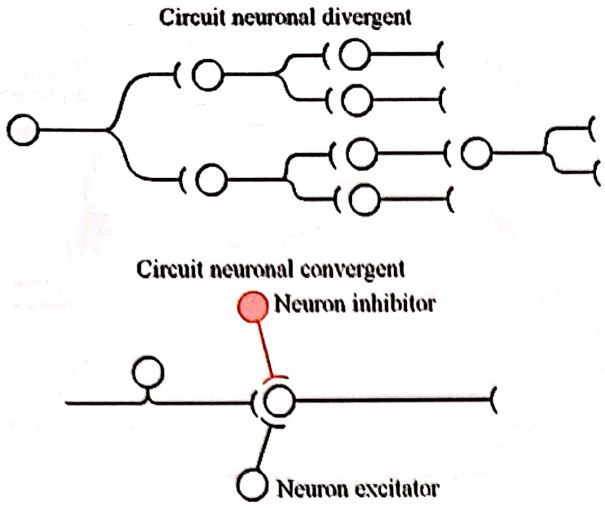


Figura 3.11. Fenomenele de divergenţă (sus) şi convergenţă (jos) ale semnalelor în populaţiile neuronale. În procesul de divergenţă, semnalele de la o populaţie neuronale (sau un neuoron) se distribuie mai multor populaţii neuronale (sau neuroni). În procesul de convergenţă, pe aceeaşi populaţie neuronală sosesc impulsuri de la mai multe populaţii neuronale (original).

FENOMENE DE FACILITARE ŞI OCLUZIE DESFĂŞURATE ÎN ZONELE DE CONVERGENŢĂ

În zonele de convergenţă, impulsurile subliminale sosite pe căi diferite îşi însumează efectele prin mecanismul de sumaţie spaţială, putând duce la apariţia potenţialului de acţiune în populaţiile neuronale, ceea ce constituie **facilitarea** (fig. 3.12). În schimb, în aceleaşi zone, impulsurile peste valoarea de prag nu sunt sumabile, ele subordonându-se legii „tot sau nimic", constituind **ocluzia** (Strungaru, 1983).

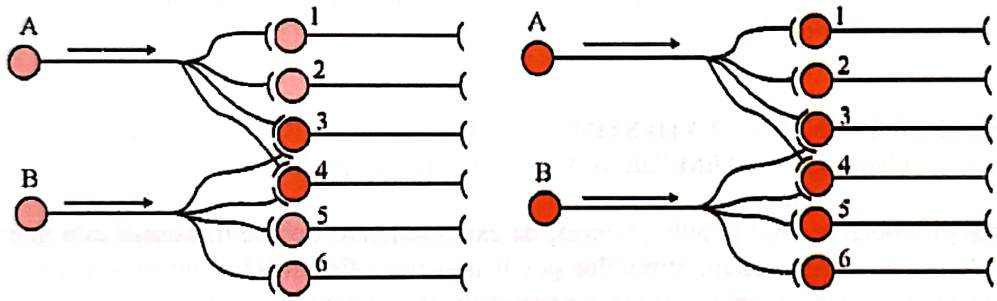


Figura 3.12. Fenomenele de facilitare şi ocluzie în populaţiile neuronale: stânga – impulsuri subliminale sosite de la populaţiile A şi B determină apariţia potenţialului de acţiune în neuronii populaţiilor 3 şi 4, inervate atât de neuronii din A cât şi de neuronii din B (facilitare); dreapta – în populaţiile 3 şi 4, inervate atât de neuronii din A cât şi de cei din B, potenţialele de acţiune nu sunt mai ample decât cele din populaţiile neuronale 1 şi 2, inervate doar de A, sau 5 şi 6, inervate doar de B (ocluzie) (după Gr. Strungaru, *Fiziologie animală*, E.D.P. Bucureşti, 1983, modificat).

POSTDESCĂRCAREA

Prelungirea răspunsului unei populaţii neuronale dincolo de durata stimulării se numeşte **postdescărcare**. Durata postdescărcării variază de la câteva milisecunde la câteva minute. Postdescărcarea se realizează prin două mecanisme: sinaptic şi prin circuite reverberante.

Postdescărcarea sinaptică se realizează prin formarea de sinapse excitatoare pe suprafaţa dendritelor sau a somei unui neuron. Pe suprafaţa neuronului se dezvoltă un potenţial postsinaptic ce durează mai multe milisecunde, mai ales dacă sunt implicate substanţe neurotransmiţătoare cu acţiune prelungită. Potenţialul poate continua să stimuleze neuronul făcându-l să transmită un tren de impulsuri. Mecanismul postdescărcării sinaptice poate face ca un impuls unic să producă un semnal de ieşire susţinut (mai multe descărcări repetate) ce pot dura câteva milisecunde.

Scanned with OKEN Scanner

În postdescărcarea prin circuite reverberante (oscilatoare), eferenţa unui circuit se întoarce pentru a restimula aferenţa aceluiaşi circuit. Odată restimulat, circuitul respectiv descarcă repetitiv o perioadă mai lungă de timp. În figura 3.13 este prezentat un circuit reverberant. Deşi impulsul de intrare poate dura doar o milisecundă, impulsurile de ieşire pot dura mai multe milisecunde sau chiar minute. Iniţial, intensitatea impulsului reverberant de ieşire creşte, apoi scade până la un punct critic, după care încetează brusc. Cauza încetării bruşte a reverberaţiei o constituie oboseala uneia sau a mai multor sinapse din circuit.

INHIBIŢIA RECIPROCĂ

Un impuls aferent unei populaţii neuronale poate determina stimulare pe un circuit neuronal şi inhibiţie pe un alt circuit neuronal (fig. 3.12, jos). O astfel de inhibiţie se întâlneşte în măduva spinării unde un impuls stimulator este trimis asupra unui grup de muşchi pentru a comanda contracţia. Simultan, printr-un set de neuroni inhibitori, acelaşi impuls trimite comenzi inhibitorii pentru muşchii antagonişti. Acest tip de inhibiţie este caracteristic pentru controlul tuturor perechilor de muşchi antagonişti şi este numit *inhibiţie reciprocă*.

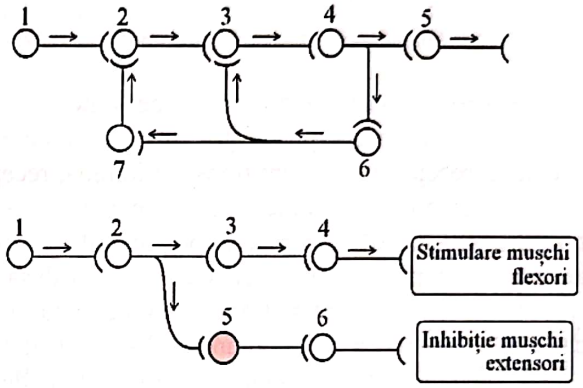


Figura 3.13. *Sus* – circuit neuronal reverberant: neuronul 4 trimite eferenţe către neuronul motor 5, dar şi către neuronul 6 ale cărui eferenţe reinervează neuronii 2 şi 3; *jos* – inhibiţie reciprocă: neuronul motor 2 inervează neuronii 3 şi 4, stimulatori, şi neuronul 5, inhibitor. Astfel, stimulii de la 2 provoacă simultan stimulare pe calea neuronilor 3 şi 4 şi inhibiţie pe calea neuronilor 5 şi 6 (original).

MECANISMELE DE MODIFICARE A FRECVENŢEI DESCĂRCĂRILOR NEURONALE

Frecvenţa de descărcare a impulsurilor unui neuron poate fi crescută doar de către factorii care cresc depolarizarea zonei trigger neuronale. Mecanismele prin care are loc această creştere sunt două. Unul dintre ele constă în creşterea frecvenţei şi amplitudinii PPSE pe suprafaţa dendritelor şi a somei neuronale, ceea ce reprezintă *facilitarea*. Celălalt mecanism constă în scăderea frecvenţei şi amplitudinii PPSI, constituind *desinhibiţia*. Ambele mecanisme determină creşterea depolarizării zonei trigger, creşterea frecvenţei de descărcare şi a excitabilităţii neuronale. Scăderea frecvenţei descărcărilor neuronale are la bază hiperpolarizarea zonei trigger. Aceasta se realizează prin *inhibiţie* (creşterea frecvenţei şi amplitudinii PPSI) şi *disfacilitare* (scăderea frecvenţei şi amplitudinii PPSE). Inhibiţia şi disfacilitarea determină hiperpolarizarea zonei trigger, scăderea frecvenţei descărcărilor de potenţial şi scăderea excitabilităţii neuronale.

REFLEXELE

Reflexul[7] este răspunsul automat şi invariabil al sistemului nervos la acţiunea unui stimul specific. Termenul îşi are ideea în faptul că impulsurile senzitive sunt reflectate de sistemul nervos ca impulsuri motorii. Termenul de *invariabil* este destul de relativ având în vedere că numeroşi neuroni motori ai reflexelor spinale suportă importante influenţe supraspinale.

[7] Cuvântul *reflex* provine de la latinescul *reflectere*, care înseamnă *a apleca înapoi, a întoarce*.

Scanned with OKEN Scanner

ORGANIZAREA ANATOMICĂ A ARCULUI REFLEX

Suportul anatomic pe care se realizează reflexul constituie *arcul reflex*. Structura şi funcţiile arcurilor reflexe sunt programate genetic. În structura unui arc reflex intră cinci mari componente: receptorul, o cale aferentă (senzitivă), un centru nervos, o cale eferentă (motorie) şi un efector (muşchi sau glandă, fig. 3.14).

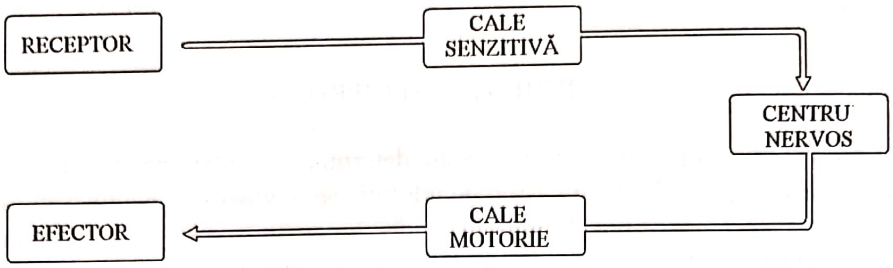


Figura 3.14. Schema unui arc reflex. Receptorul este o terminaţie nervoasă liberă sau o structură specializată. Calea senzitivă este reprezentată de fibrele ale neuronilor senzitivi. Centrul nervos este reprezentat de neuronul motor şi, de regulă, unul sau mai mulţi neuroni de asociaţie. Calea motorie este reprezentată de prelungirile axonice ale neuronilor motori ai centrului nervos. Efectorul este un muşchi sau o glandă.

Receptorii variază din punct de vedere structural dar toţi îndeplinesc aceeaşi funcţie: transduc[8] o anumită formă de energie în potenţial de acţiune, singurul limbaj pe care sistemul nervos îl înţelege. De exemplu, receptorii retinieni transduc lumina, receptorii auditivi transduc undele sonore, receptorii din piele transduc căldura, presiunea etc., receptorii fusului muscular transduc tensiunea de întindere. Odată transducţia realizată este generat potenţialul de acţiune în fibra nervoasă senzitivă, frecvenţa potenţialului de acţiune fiind proporţională cu energia transdusă. Relaţia de proporţionalitate dintre intensitatea cu care receptorul este stimulat şi frecvenţa potenţialului de acţiune este numită *frecvenţă de codare* şi reprezintă calea prin care receptorul comunică SNC intensitatea energiei transduse.

Calea nervoasă aferentă este reprezentată de prelungiri dendritice ale neuronilor senzitivi. Aceste fibre transmit potenţialele de acţiune la centrul nervos.

Centrul nervos este reprezentat de neuronul motor şi de unul sau mai mulţi neuroni de asociaţie împreună cu legăturile sinaptice dintre aceştia. Unele arcuri reflexe conţin doar un neuron senzitiv şi un neuron motor, cu o singură sinapsă între aceştia, fiind numite *reflexe monosinaptice*. Exemple de reflexe *monosinaptice* sunt cele cu punct de plecare în fusul muscular. Majoritatea reflexelor conţin două sau mai multe sinapse, fiind numite reflexe *disinaptice* sau *polisinaptice*. Centrii nervoşi au sediu fie extranevraxial (în ganglionii sau plexurile vegetative) fie intranevraxial (în măduva spinării sau encefal).

Calea motorie este prelungirea axonică a neuronului motor al arcului reflex. Aceasta conduce potenţialul de acţiune de la centrul nervos la organul efector.

Efectorul (organul ţintă) este componenta structurală care realizează răspunsul reflex. Obişnuit, acesta este reprezentat de muşchi striaţi scheletici sau cardiac, muşchi netezi sau glande.

CLASIFICAREA REFLEXELOR

După numărul segmentelor parcurse în SNC, reflexele sunt clasificate în segmentare şi intersegmentare. Reflexele segmentare sunt cele care trec printr-un număr redus de segmente din SNC. Exemple de reflexe segmentare sunt reflexul spinal rotulian (reflex de flexie) şi reflexul pupilar fotomotor, deoarece ele utilizează doar un număr redus de segmente din măduva spinării sau trunchiul cerebral. Reflexele intersegmentare utilizează un număr mai mare de segmente ale SNC. Un exemplu de reflex intersegmentar este reflexul proprioceptiv conştient, în care potenţialele senzoriale de acţiune pătrund în măduva lombară şi parcurg toate căile senzitive până la cortexul cerebral pentru generarea răspunsului motor. Răspunsul motor parcurge la rândul lui cam aceeaşi cale intersegmentară.

[8] Transducţia este procesul de codificare a informaţiei în receptori.

Scanned with OKEN Scanner

După organul efector, reflexele pot fi clasificate în reflexe somatice şi reflexe vegetative. În cazul reflexelor somatice, organele efectoare sunt muşchii striaţi. Un exemplu de reflex somatic este reflexul patelar, în care organul efector este muşchiul cvadriceps femural. În cazul reflexelor vegetative, organele efectoare sunt glande sau organe interne. Un exemplu de reflex vegetativ este reflexul de micţiune, în care tensionarea peste o anumită limită a pereţilor vezicii urinare determină evacuarea urinei acumulată în aceasta.

După localizarea receptorilor, reflexele pot fi clasificate în exteroceptive (tactile, dureroase, termice, auditive etc.), proprioceptive (miotatice, osteo-tendinoase) şi interoceptive (vasomotorii, baroreceptoare etc.).

După momentul apariţiei în dezvoltarea ontogenetică, reflexele pot fi sistematizate în reflexe *înnăscute* şi reflexe *dobândite*. În cazul reflexelor înnăscute, arcurile lor reflexe sunt pe deplin formate încă de la naştere. Aceste reflexe sunt caracteristice speciei şi sunt invariabile. Asocierea repetată a stimulului absolut (fundamental) cu un stimul indiferent determină acelaşi răspuns ca şi stimulul fundamental, ducând la dobândirea de noi reflexe. Deoarece realizarea acestor reflexe este *condiţionată* de aplicarea simultană o perioadă de timp a excitantului fundamental şi a celui indiferent, acestea se mai numesc şi reflexe *condiţionate*. Prin analogie, reflexele înnăscute se mai numesc şi reflexe *necondiţionate*. Formarea reflexelor condiţionate se bazează pe realizarea unor conexiuni temporare între focarele de excitaţie ale celor două căi aferente stimulate. Formarea reflexelor condiţionate presupune participarea etajelor superioare ale SNC, în special a scoarţei cerebrale, arcurile acestor reflexe închizându-se, în general, la acest nivel (vezi şi subcapitolul *Învăţarea*). Reflexele condiţionate prezintă proprietatea de stingere sau dispariţie după un timp, dacă excitantul condiţional nu este asociat periodic cu cel fundamental (necondiţional).

Din multitudinea reflexelor spinale vor fi detaliate doar trei: reflexul de extensie, reflexul (fenomenul) de briceag şi reflexul de flexie.

REFLEXUL DE EXTENSIE

Reflexul de extensie, întindere, miotatic sau reflexul de tendon profund, constă în contracţia scurtă a unui muşchi scheletic ca urmare a unei întinderi rapide şi uşoare. Receptorii sunt fusuri musculare (vezi *Sistemul locomotor*, *Fiziologia fusului muscular*). Reflexul poate fi provocat prin percuţia uşoară cu un ciocan de cauciuc a tendonului muşchiului. Această percuţie determină o scurtă întindere a fibrelor musculare, inclusiv a fusurilor musculare, care sunt amplasate în paralel cu fibrele musculare. Stimularea fusurilor musculare determină contracţia reflexă a fibrelor musculare ale aceluiaşi muşchi. Stimulii sunt conduşi pe căi aferente senzitive reprezentate de fibre mielinice groase şi ajung la următoarele grupuri de neuroni: a) neuronii alpha-medulari a căror stimulare determină contracţia fibrelor extrafusale ale aceluiaşi muşchi; b) neuronii inhibitori medulari pentru inhibarea contracţiei muşchilor antagonişti ipsilaterali; c) neuroni ai centrilor supraspinali; d. neuronii gamma-medulari ai fibrelor intrafusale. Pentru realizarea reflexului de extensie sunt importante doar impulsurile sosite la neuronii motori alpha-medulari. Efectul constă în contracţia muşchiului întins, relaxarea antagoniştilor săi şi facilitarea neuronilor motori ai muşchilor sinergici. Reflexul are o latenţă mică (10–15 ms), este localizat la muşchiul stimulat şi are o durată scurtă. Rolul său este de a aduce muşchiul la dimensiunea iniţială în urma acţiunii unui factor de întindere. Reflexul de extensie este frecvent în muşchii antigravitaţionali şi are rol fiziologic în susţinerea greutăţii corporale. La reglarea gradului de întindere a muşchiului un rol important revine neuronilor gamma-medulari, care inervează fibrele intrafusale. Activitatea alpha-neuronilor este supusă şi controlului supraspinal prin intermediul fasciculelor reticulospinal şi vestibulospinal. La acestea se adaugă intervenţia mecanismelor reglatoare prin inhibiţie reciprocă şi inhibiţie postsinaptică prin intermediul neuronilor Renshaw.

REFLEXUL DE BRICEAG

Acest reflex sau, mai degrabă, fenomen este produs prin întinderea unui muşchi extensor aflat într-un tonus crescut. După câteva încercări are loc relaxarea muşchiului, care, în consecinţă, se lasă întins uşor. Reflexul este bine reprezentat la om, respectiv, la bolnavii cu tonus muscular crescut al extensorilor gambei (hipertonie). Fenomenul este reprodus prin flexia pasivă a gambei pe coapsă. Acţiunea de flexie determină întinderea (alungirea) pasivă a muşchilor extensori (qvadriceps femural, în principal) şi întâmpină iniţial o rezistenţă crescută. După câteva repetări, muşchii extensori se relaxează permiţând uşor alungirea lor şi

Scanned with OKEN Scanner

flexia gambei pe coapsă. Pierderea rezistenței se datorează inhibiției neuronilor motori ai extensorilor. Această secvență de evenimente constând în rezistența inițială la întindere urmată de ușurința întinderii este asemănătoare cu cea a deschiderii lamei unui briceag, de unde și denumirea de *reflex de briceag*. Stimulul adecvat pentru producerea reflexului de briceag este întinderea musculară puternică. Receptorii sunt terminații nervoase libere din mușchi și tendon și, în măsură mai redusă, corpusculi Golgi din tendon. Corpusculii Golgi au un prag de stimulare redus, astfel că ei sunt implicați în principal în reglarea moment de moment a descărcărilor neuronilor motori. Stimulii preluați de terminațiile nervoase libere sunt conduși la măduva spinării unde determină inhibarea mușchilor extensori ipsilaterali și facilitarea flexorilor ipsilaterali. Circuitul neuronal este asemănător celui al reflexului de flexie (vezi mai jos). Reflexul de briceag apare astfel inițial ca un reflex de întindere, apoi ca reflex de flexie. Reflexul de briceag are ca efect relaxarea extensorului omonim și a sinergicilor și stimularea antagoniștilor (flexorilor) articulației aferente. Rolul fiziologic al reflexului de briceag, incomplet explicat, pare a fi de a proteja mușchiul împotriva efectului lezional determinat de o întindere excesivă.

REFLEXUL DE FLEXIE

Un alt important reflex spinal, reflexul de flexie, constă în retragerea unui membru ca urmare a aplicării pe suprafața sa a unui stimul dureros. Receptorii sunt terminații nervoase libere (nociceptori) amplasate în piele sau în țesuturile profunde. Calea de conducere este reprezentată de fibre aferente subțiri astfel încât viteza de conducere este redusă, iar reflexul are o **latență** mult mai mare comparativ cu reflexul de întindere. De asemenea, reflexul de flexie are o **durată** de desfășurare mult mai lungă comparativ cu reflexul de întindere datorită circuitelor reverberante interneuronale implicate în desfășurarea acestuia. Grupele musculare implicate în contracție depind de locul asupra căruia au acționat stimulii dureroși. Ajunși la măduva spinării, stimulii sunt conduși prin interneuroni ajungând în final la neuronii motori ipsilaterali a căror stimulare determină contracția mușchilor flexori cu retragerea membrului stimulat. Simultan sunt inhibați neuronii motori ipsilaterali ai mușchilor extensori prin fenomenul de inhibiție reciprocă. În plus, are loc inhibarea mușchilor flexori și stimularea extensorilor contralaterali.

SISTEME SENZITIVO-SENZORIALE

Prin sistem senzitivo-senzorial se înțelege un ansamblu de structuri specializate în recepționarea, codificarea, transmiterea și prelucrarea informațiilor din mediul extern sau intern. Sistemele senzitivo-senzoriale sunt cunoscute și sub denumirea, mai veche, de „analizatori". În alcătuirea unui sistem senzitivo-senzorial intră un receptor, o cale nervoasă de conducere aferentă și unul sau mai mulți centri nervoși de proiecție, corticali sau/și subcorticali (fig. 3.15). Sunt recunoscute următoarele sisteme senzitivo-senzoriale: sistemul sensibilității somatice, kinestezic, vizual, olfactiv, auditiv și gustativ.

Figura 3.15. Elementele componente ale unui sistem senzitivo-senzorial: 1 – receptorul, structura care preia informația din mediu și o codifică sub forma potențialului de receptor; 2 – calea de conducere senzitivă care preia informația, o codifică în potențial de acțiune și o conduce la centrii nervoși; 3 – centrii nervoși, structuri care primesc informația și o prelucrează, eventual, în senzație specifică.

SENSIBILITATEA SOMATICĂ

Convențional, sensibilitatea somatică este divizată în următoarele submodalități: a) sensibilitatea tactilă, b) sensibilitatea proprioceptivă, c) sensibilitatea termică și d) sensibilitatea dureroasă. Sensibilitatea

Scanned with OKEN Scanner

tactilă este subdivizată în sensibilitate *tactilă fină* (*fine touch*) şi sensibilitate *tactilă puternică* sau *grosolană* (crude touch). În cadrul sensibilităţii tactile sunt incluse *sensibilitatea vibratorie* şi cea *presională.*

Receptorii sensibilităţii somatice

A. Receptorii sensibilităţii tactile

Tactul, presiunea şi vibraţia sunt senzaţii determinate de stimuli mecanici care acţionează asupra ţesuturilor corpului, în special piele şi ţesuturi subcutanate. Receptorii sunt mecanoreceptori, specializaţi pentru fiecare din sensibilităţile somatice.

Au fost identificate şi descrise şase tipuri de receptori mecanici, localizaţi în piele sau în apropierea acesteia: terminaţiile nervoase libere, corpusculi Ruffini, corpusculi Pacini, corpusculi Merkel, receptori Meissner şi receptorii de la baza foliculului pilos.

Mecanoreceptorii diferă în modul de transmitere a stimulului specific. Mecanoreceptorii lent adaptabili determină descărcări continue în fibrele nervoase aferente, pe toată durata acţiunii stimulului (fig. 3.16). Aceşti receptori sunt specializaţi în semnalizarea momentului de început, a duratei, intensităţii şi a momentului de încetare a evenimentului mecanic. Mecanoreceptorii rapid adaptabili stimulează fibrele nervoase senzitive doar la începutul şi, uneori, la terminarea acţiunii stimulului, fiind puţin capabili să codifice durata şi intensitatea stimulului.

Corpusculii Pacini sunt detectori de vibraţie. Terminaţiile nervoase libere sunt mecanoreceptori care detectează atingerea profundă, fără să contribuie la tactul discriminativ, fin. Corpusculii Ruffini sunt receptori de presiune/întindere. Receptorii foliculilor de păr recepţionează stimuli de tact/flutter (fluturare).

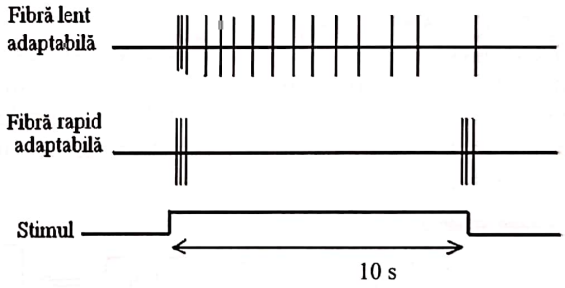


Figura 3.16. Frecvenţa descărcării de impulsuri în fibrele nervoase senzitive lent adaptabile se menţine pe toată durata acţiunii stimulului. Fibrele rapid adaptabile emit impulsuri doar la începutul şi la sfârşitul acţiunii stimulului.

Suprafaţa receptoare

Conceptul de suprafaţă receptoare, de importanţă fundamentală în neurofiziologie, este cel mai bine exprimat în cadrul sensibilităţii tactile. În acest caz, prin suprafaţă receptoare sau câmp receptor se înţelege zona de piele pe care aplicarea unui stimul adecvat determină stimularea aceleiaşi fibre nervoase. Cu alte cuvinte, suprafaţa receptoare reprezintă zona de piele inervată de aceeaşi fibră senzitivă. Corpusculii Meissner şi receptorii Merkel prezintă câmpuri receptoare reduse. Ei sunt foarte denşi în pielea glabră (neacoperită de păr). De asemenea, receptorii foliculilor de păr au câmpuri receptoare mici. Corpusculii Pacini, în schimb, prezintă câmpuri receptoare mari pentru detectarea vibraţiilor, iar corpusculii Ruffini prezintă câmpuri receptoare mari pentru detectarea stimulilor de atingere-presiune. Datorită câmpului receptor redus, corpusculii Meissner şi Merkel sunt cei mai importanţi receptori în sensibilitatea tactilă discriminativă, fină (discriminarea tactilă a două puncte, grafestezie sau stereognozie).

B. Receptorii sensibilităţii proprioceptive (propriocepţia, poziţia membrelor şi a articulaţiilor)

Propriocepţia se referă la poziţia membrelor, mişcare şi forţa sau efortul de mişcare. Propriocepţia pare să depindă de activarea simultană a mai multor tipuri de receptori, amplasaţi în articulaţii, muşchi şi tendoane, numiţi proprioceptori. Proprioceptorii sunt mecanoreceptori. Alături de aceştia, şi receptorii din piele (corpusculii Ruffini) sunt implicaţi în propriocepţie. Proprioceptorii au rol în reprezentarea poziţiei corpului şi în tactul activ. Tactul activ se referă la folosirea membrelor sau a altor părţi ale corpului pentru explorarea mediului sau pentru recunoaşterea obiectelor şi a proprietăţilor acestora (greutate, netezime, asprime etc.). Proprioceptorii sunt reprezentaţi în principal de organele tendioase Golgi, fusurile musculare, aferenţele articulare şi corpusculii Ruffini. Fusurile musculare recepţionează stimulii în legătură cu lungimea muşchiului şi poziţia membrelor. Organele tendinoase Golgi sunt receptori specializaţi în recepţionarea

Scanned with OKEN Scanner

stimulilor în legătură cu lungimea mușchilor, poziția membrelor și tensiunea de efort. Aferențele articulare și corpusculii Ruffini au rol în transmiterea informațiilor legate de mișcare și poziția membrelor.

C. Receptorii sensibilității termice (termocepția)

Abilitatea de a distinge modificările de temperatură (rece și cald) este asigurată de receptori specifici denumiți *termoreceptori*, sau *receptori pentru cald* sau *rece*. Detectarea schimbărilor de temperatură depinde de rata schimbărilor de temperatură, valoarea temperaturii și mărimea suprafeței afectate. Receptorii pentru temperatură sunt terminații nervoase libere pentru cald și terminații nervoase libere pentru rece. Receptorii sunt spontan activați la temperaturile normale ale pielii (32–34°C), rata descărcărilor modificându-se proporțional cu schimbările de temperatură. Modalitatea de răspuns a termoreceptorilor depinde de sensul și amplitudinea modificărilor de temperatură. În general, creșterile de temperatură cresc descărcările receptorilor pentru cald, iar scăderile de temperatură stimulează terminațiile pentru rece. Un stimul cald puternic aplicat unui receptor pentru rece poate determina apariția senzației de frig, fenomen cunoscut sub numele de *frig paradoxal*. Temperaturile peste 45°C cauzează durere prin activarea nociceptorilor termosensibili. Pentru alte detalii privind fiziologia receptorilor de temperatură, vezi *Reglarea temperaturii corporale* în *Capitolul 6.*

D. Receptorii sensibilității dureroase (nocicepția)

Durerea este o senzație produsă de stimularea unor receptori specifici care răspund doar la acțiunea stimulilor ce determină leziuni ale țesuturilor. Acești receptori sunt numiți *nociceptori.* Ei sunt terminații nervoase libere. Sunt distinși nociceptori unimodali și nociceptori polimodali. Receptorii de durere unimodali sunt nociceptori mecanici și termosenzitivi. Nociceptorii polimodali răspund la două sau mai multe stimulări dureroase: mecanice, termice sau chimice.

Transducția senzorială

Receptorii transduc (schimbă sau convertesc) energia stimulului într-un semnal electric local, **potențialul de receptor** (fig. 3.17). Pentru ca stimulul să fie recepționat, el trebuie să fie suficient de puternic pentru a determina un potențial de receptor destul de amplu, capabil să inducă apariția unui potențial de acțiune în fibra nervoasă. În cazul fibrelor senzitive somatice, noțiunea de potențial de receptor este sinonimă cu cea de **potențial generator**.

Figura 3.17. Schemă simplificată ilustrând mecanismul transducției: energia stimulului este codificată de receptor în potențialul de receptor. Fibra nervoasă senzitivă codifică potențialul de receptor în potențial de acțiune.

Pentru exemplificare, prezentăm mai jos etapele transducției în mecanoreceptori:

1. energia stimulului deschide canale ionice specifice din membrana receptorului. Acestea sunt **canale ionice mecanosenzitive**, sau stimul-dependente;
2. creșterea conductanței pentru Na^+ și K^+ determină o **depolarizare locală gradată** a terminalului receptor, analoagă unui PPSE neuronal;
3. potențialul generator se propagă pasiv (electronic, cu decrement) către zona trigger a fibrei nervoase aferente. Obișnuit, aceasta este primul nod Ranvier. La nivelul zonei trigger, potențialul generator determină deschiderea canalelor de Na^+ și K^+ voltaj-senzitive și producerea potențialului de acțiune. Frecvența de descărcare a potențialelor de acțiune (frecvența de „tragere") este direct proporțională cu amplitudinea potențialului generator, la rândul ei direct proporțională cu intensitatea stimulului;
4. potențialele de acțiune sunt conduse către măduva spinării și creier. Frecvența potențialelor de acțiune codifică informația despre intensitatea stimulului și frecvența descărcărilor.

Calea de conducere a sensibilității somatice: sistemul lemniscal medial – columnar dorsal și analogul său trigeminal

Excitațiile preluate de către receptori sensibilității somatice sunt conduse prin fibrele aferente dendritice ale neuronilor senzitivi situați extranevraxial, fie în ganglionii spinali de pe rădăcina dorsală a nervilor

Scanned with OKEN Scanner

spinali, fie în omologii lor de pe traseul nervilor cranieni. Aceşti neuroni constituie *protoneuronii* sensibilităţii somatice. Axonii neuronilor din ganglionii spinali pătrund în măduvă grupându-se în două fascicule diferite morfologic şi funcţional: un fascicul alcătuieşte **sistemul columnar dorsal** (CD), numit şi **sistem lemniscal medial** (LM), iar celălalt fascicul alcătuieşte **sistemul spinotalamic** numit şi **sistem anterolateral**. Ambele sisteme culeg informaţiile somatice de pe suprafaţa şi din profunzimea corpului. Analogul lor cefalic este nervul trigemen (perechea V). Sistemul CD-LM transmite, împreună cu analogul său cefalic, sensibilitatea somatică discriminativă a corpului şi capului. Somatestezia discriminativă este capacitatea de a identifica cu acurateţe calitatea (tipul), locul şi modul de acţiune al unui stimul. **Abilităţile asigurate de sistemul CD-LM sunt: atingerea fină, sensibilitatea vibratorie şi propriocepţia (poziţia membrelor).** Tactul fin se referă la stereognozie (abilitatea de a identifica obiectele prin atingere, fără a fi văzute) şi grafestezia (abilitatea de a identifica prin tact o literă sau o cifră trasate pe piele, evident, la om).

Anatomic, sistemul CD-LM cuprinde patru neuroni aranjaţi ierarhic: primul neuron (protoneuronul, neuronul primar, neuronul senzitiv sau neuronul 1°) este amplasat în *ganglionii spinali*, al doilea neuron (deuteroneuronul, neuronul secundar sau neuronul 2°) este amplasat în nucleii *gracilis* şi *cuneatus* din mezencefal, cel de-al treilea neuron (neuronul 3°) este amplasat în *nucleul ventrobazal* din talamus, iar ultimul neuron, cel de-al patrulea (neuronul 4°), este amplasat în *scoarţa cerebrală* (fig. 3.18).

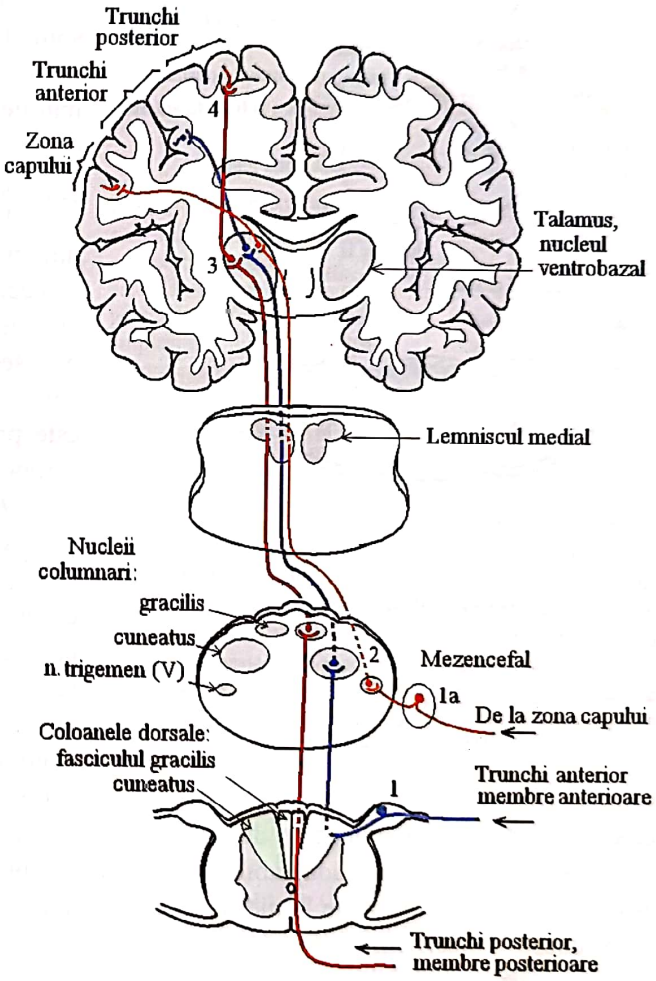


Figura 3.18. Originea, traseul cu cei patru neuroni organizaţi ierarhic şi proiecţia corticală a fasciculului columnar dorsal (lemniscal medial). 1, 2, 3, 4 – cei patru neuroni ierarhic subordonaţi de pe traseul fasciculului: 1 – neuronul senzitiv din ganglionii paravertebrali. Prelungirile lor în măduvă constituie fasciculele gracilis şi cuneatus; 2 – deuteroneuronul, amplasat în mezencefal (nucleii gracilis şi cuneatus). Prelungirile lor constituie fasciculul lemniscal medial, ale cărui fibre trec în partea opusă a mezencefalului; 3 – cel de-al treilea neuron, amplasat în talamus (nucleul ventrobazal); 4 – cel de-al patrulea neuron, amplasat în cortexul senzorial somatic; 1a – omologul trigeminal al sistemului CD-LM preia stimuli somatici din zona capului. Se observă că întreaga somatosenzorialitate de pe o jumătate simetrică a corpului se proiectează pe emisfera simetric opusă, fibrele încrucişându-se la nivelul mezencefalului (original).

Analogul trigeminal al sistemului CD-LM

Deşi nu fac parte din sistemul CD-LM, neuronii care asigură sensibilitatea discriminativă din zona capului sunt analogi neuronilor sistemului CD-LM. Analogiile cu acest sistem sunt următoarele: 1) corpul celular al neuronilor senzitivi trigeminali se află amplasat în ganglioni; 2) cel de-al doilea neuron se află amplasat în nucleul perechii V din mezencefal; 3) cel de-al treilea neuron se află amplasat în talamus ca şi în cazul sistemului CD-LM.

Scanned with OKEN Scanner

Organizarea somatotopică a sistemului CD-LM

În sistemul CD-LM, fibrele nervoase păstrează o orientare spațială distinctă: fibrele provenite din regiunile posterioare ale corpului sunt dispuse medial, iar fibrele care li se alătură provenind dinspre regiunile anterioare ale corpului sunt dispuse în straturi succesive, lateral. Această orientare se menține pe tot traseul fasciculului, inclusiv în talamus (fig. 3.19). Datorită încrucișării fibrelor, însă, partea stângă a corpului este reprezentată în talamusul drept, iar partea dreaptă, în talamusul stâng.

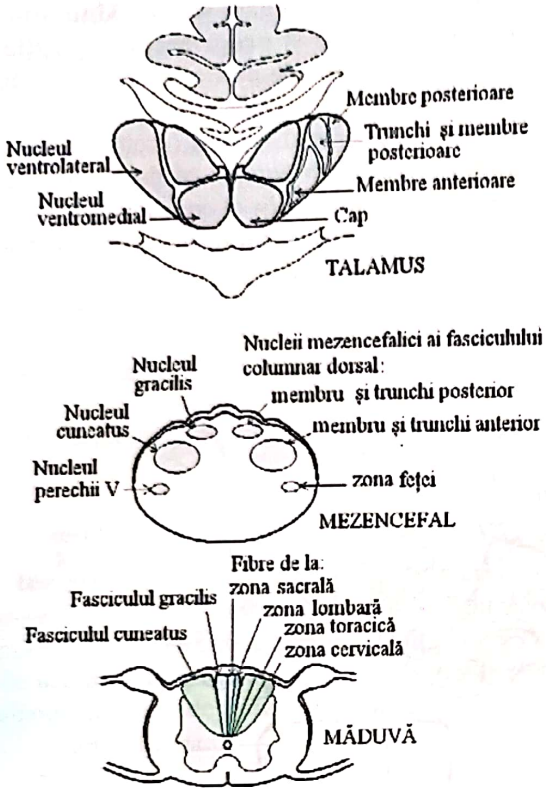


Figura 3.19. Păstrarea orientării spațiale a amplasamentului fibrelor și nucleilor fasciculului CD-LM pe traseul spre cortex: în măduvă, fibrele provenind din zona posterioară a corpului sunt amplasate medial. Fibrele care li se alătură, provenind din zonele anterioare ale corpului sunt amplasate lateral. Se observă păstrarea aceleiași dispoziții spațiale în nucleii gracilis și cuneatus mezencefalici, precum și în nucleii ventromedial și ventrolateral talamici (original).

Cortexul senzorial somatic primar (S I)

S I este amplasat în gyrus-ul postcentral și reprezintă prima și cea mai mare zonă corticală receptoare a informațiilor provenite de la receptorii somatosenzoriali (fig. 3.20 sus). Această zonă primește și analizează informațiile provenite de la talamus (nucleii ventrolateral și ventromedial). S I realizează următoarele prelucrări ale informațiilor primite: 1) apariția unui stimul, 2) calitatea stimulului, 3) locația stimulului, 4) amplitudinea stimulului, 5) durata stimulului. Este important de menționat că de fapt cortexul senzorial somatic nu este „stația terminus" a sensibilității somatice. S I trimite informații pe calea fibrelor cortico-corticale către alte zone ale neocortexului. Astfel, informațiile somatosenzoriale sunt prelucrate în continuare în cortexul de asociație parietal.

Organizarea somatotopică a sistemului S I

Fibrele sistemului CD-LM își păstrează aranjamentul din măduva spinării, mezencefal și talamus până la proiecția lor corticală, constituind ceea ce este cunoscut sub numele de *organizare topografică*. Sistemul lor de proiecție pe scoarța cerebrală poartă numele de *organizare somatotopică*. Mărimea suprafeței de proiecție corticală este proporțională cu acuitatea senzitivă, nu cu suprafața corporală de pe care sunt recepționate informațiile senzitive.

Harta reprezentărilor corticale în sistemul S I

Cortexul S I este subdivizat în mai multe arii somatosenzoriale, pe care sunt proiectate diferitele regiuni corporale, constituind o adevărată hartă a reprezentărilor corticale a suprafeței corporale. Cea mai utilizată schemă a reprezentărilor corticale a suprafeței somatosenzoriale este cea întocmită de Brodmann (Stoney și Jackson, 1996). Conform reprezentărilor lui Brodmann, cortexul senzorial somatic prezintă o citoarhitectonică în șase arii (fig. 3.20, jos). Fiecare arie primește impulsuri în mod predominant de la un anumit tip de receptori. Astfel, aria 3b primește impulsuri în principal de la receptorii lent adaptabili și cei rapid adaptabili din piele, aria 2 primește impulsuri de la articulații și țesuturi profunde, aria 1 primește impulsuri de la mecanoreceptorii rapid adaptabili din piele, aria 3a primește impulsuri de la proprioceptori (Jackson, 1996).

Cortexul senzorial somatic secundar

În partea inferioară a cortexului SI, în contact cu zona de proiecție a capului, se află amplasat cortexul senzorial somatic secundar (S II). Importanța funcțională a S II este incomplet cunoscută.

Cortexul de asociație senzorial somatic

Această zonă corticală se află amplasată în lobul parietal, posterior S I, al cortexului. Această zonă servește, la om, prelucrării la nivel înalt a informațiilor somatosenzoriale, cum ar fi stereognozia și grafestezia. Pentru animale, literatura de specialitate oferă date insuficiente privitoare la repartizarea și funcțiile acestor zone.

Scanned with OKEN Scanner

Capacitatea discriminativă a sistemului CD-LM

Abilitatea sistemului CD-LM de a distinge unul sau mai mult puncte de contact este în funcţie de densitatea receptorilor, şi nu ce numărul neuronilor pe care se relizează proiecţia corticală. Astfel, această abilitate este maximă pe zona feţei (în jurul buzelor), pe zona picioarelor (plante) şi faţa palmară a mâinii, la om. Capacitatea sistemului CD – LM de a distinge separat atingerea simultană a două puncte de contact poartă numele de *acuitate somatosenzorială*. Aceasta este proporţională cu densitatea receptorilor care recoltează stimulii şi cu suprafaţa corticală pe care se proiectează stimulii respectivi.

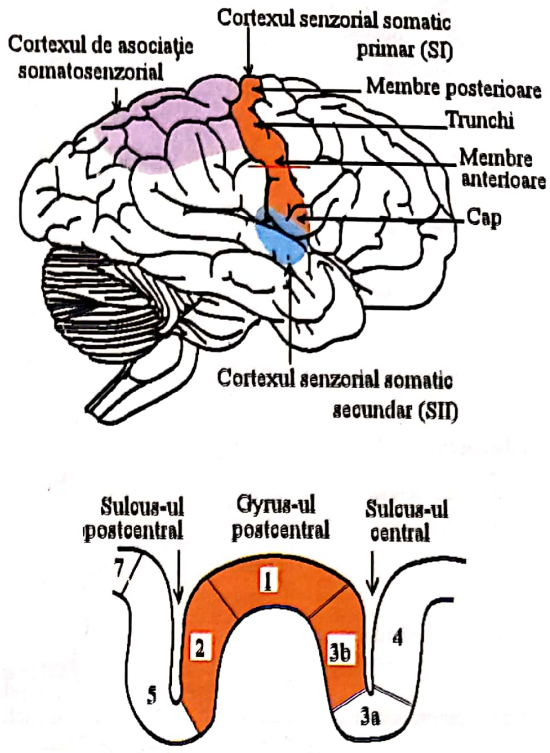


Figura 3.20. *Sus* – reprezentarea corticală a cortexului senzorial somatic primar (S I), secundar (S II) şi a cortexului de asociaţie. Cortexul senzorial somatic primar este amplasat în gyrus-ul postcentral. S II ocupă porţiunea inferioară a gyrus-ului. Aria de asociaţie este amplasată înapoia S I, pe lobul parietal; *jos* – reprezentarea ariilor de asociaţie Brodmann, după o secţiune la nivelul dreptei în roşu din desenul de sus. Fiecare arie primeşte informaţii în mod preferenţial de la un anumit tip de receptori somatici (desen original, inspirat după Stoney şi Jackson, *Brain function* în *Essentials in human physiology*, 1996).

Calea de conducere a sensibilităţii somatice: sistemul spinotalamic (antero-lateral) şi analogul său trigeminal

Sistemul spinotalamic asigură preluarea, transmiterea şi prelucrarea stimulilor dureroşi şi a stimulilor termici. Denumirea de sistem anterolateral provine de la faptul că fibrele sale urcă în măduvă prin porţiunea anterolaterală a acesteia.

Durerea ca formă fiziologică de transmitere a informaţiei

Durerea este o experienţă perceptuală complexă determinată de input-uri nociceptive.

Se distinge o durere rapidă, determinată de activarea fibrelor Aδ (mielinizate) şi o durere lentă determinată de activarea fibrelor C (nemielinizate). Durerea rapidă (ascuţită, înţepătoare, acută sau fulgurantă) este transmisă cu viteze cuprinse între 5 şi 30 m/s. Durerea rapidă nu durează mai mult decât acţionează stimulul, este uşor de suportat şi nu este însoţită de o componentă afectivă (suferinţă). Un exemplu de durere rapidă este cea provocată de o injecţia hipodermică. Durerea lentă (continuă, pulsatilă, emetizantă sau cronică) este persistentă, greu de îndurat şi prezintă o componentă afectivă intensă. Durerea lentă este transmisă cu viteze între 0,5 şi 2 m/s. Este acea durere care determină pacientul să se prezinte la doctor.

Toţi receptorii de durere sunt terminaţii nervoase libere. Ei sunt clasificaţi în receptori de durere mecanică, receptori de durere termică şi receptori de durere chimică. Spre deosebire de majoritatea receptorilor din organism, receptorii pentru durere nu se adaptează sau se adaptează foarte puţin. Neadaptarea receptorilor pentru durere permite informarea permanentă şi continuă a sistemului nervos privitor la acţiunea stimulului nociv.

Organizarea anatomică a sistemului spinotalamic

Sistemul anterolateral este mai difuz şi prezintă mai multe colaterale decât sistemul CD-LM (fig. 3.21). Cele mai multe ramificaţii le dă către formaţia reticulară şi tectum. De fapt, majoritatea fibrelor acestui sistem se termină înainte de a ajunge la talamus. Aceste fibre contribuie la durerea lentă şi componenta afectivă a durerii. Astfel, acestui sistem i se potriveşte mai corect denumirea de sistem anterolateral decât cea de sistem spinotalamic. Unele fibre senzitive, după pătrunderea în măduvă, se ramifică şi urcă sau coboară câteva segmente în măduva de aceeaşi parte, încorporate în tractul Lissauer. Numeroase fibre senzitive fac sinapsă cu cel de-al doilea neuron amplasat în măduva de aceeaşi parte. Majoritatea prelungirilor celui de-al doilea neuron trec în partea opusă a măduvei şi urcă spre etajele superioare constituind *fasciculul spinotalamic*. Alte prelungiri neuronale de 2° urcă în măduvă pe partea ipsilaterală. O parte din fibrele fasciculului anterolateral se termină în formaţia reticulară a măduvei, constituind *fibrele spinoreticulare*. Fibrele care îşi continuă traseul până în formaţia reticulară a punţii constituie *fibrele spinomezencefalice*. Neuronii din formaţia reticulară trimit informaţii rostral, către nucleii intralaminari ai talamusului, precum şi către sistemul limbic, creierul emoţional al durerii.

Scanned with OKEN Scanner

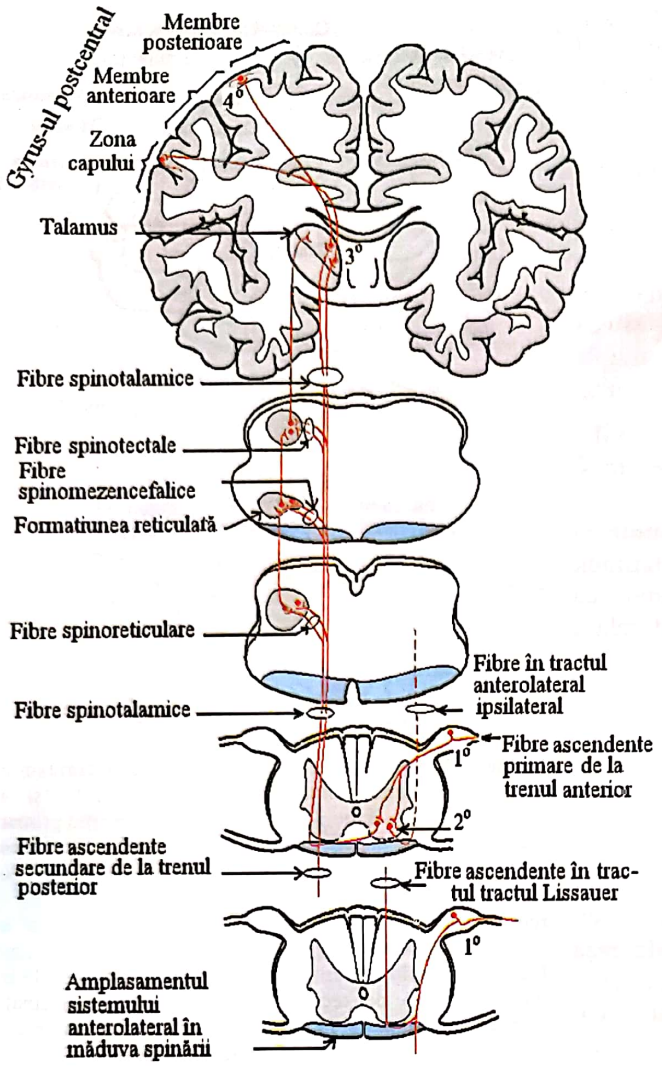


Figura 3.21. Organizarea anatomică a sistemului anterolateral. O parte din fibrele neuronilor 1° urcă sau coboară câteva segmente medulare de aceeaşi parte a măduvei în tractul Lissauer. Majoritatea fibrelor neuronilor 1° fac sinapsă cu neuronii 2° ale căror fibre se încrucişează în majoritate trecând în măduva contralaterală, în timp ce o mică parte urcă ipsilateral, constituind fasciculul anterolateral. Fasciculul anterolateral dă ramificaţii spre formaţiunea reticulară medulară (fibre spinoreticulare), formaţiunea reticulară mezencefalică (fibre spinomezencefalice) şi tectum (fibre spinotectale). Doar un număr redus de fibre anterolaterale ajung să se proiecteze în neuronii talamici posteriori (neuronii 3°), iar prelungirile acestora se proiectează cortical, pe neuronii gyrus-ului postcentral (4°). Neuronii formaţiunilor reticulare eferentează către nucleul talamic intralaminar. Zona de culoare albastru indică poziţia sistemului anterolateral în măduvă şi mezencefal, pe secţiune transversală (original).

Organizarea somatotopică a sistemului anterolateral nu este atât de distinctă ca a sistemului CD–LM, exceptând zona măduvei spinării, în care prelungirile axonilor deuteroneuronilor din zonele posterioare ale corpului sunt amplasate lateral, iar fibrele nou-adăugate, provenite din zonele anterioare ale corpului sunt amplasate medial (fig. 3.22).

Ca şi în cazul sistemului CD-LM, în sistemul anterolateral, informaţiile nociceptive şi termice din zona feţei şi a scalpului sunt preluate de fibre senzitive ale nervului trigemen, nerv care îndeplineşte pentru zona capului funcţia cordoanelor dorsale medulare din restul corpului. Axonii protoneuronilor pătrund prin punte în trunchiul cerebral, unde fac sinapsă cu deuteroneuronii din nucleul senzitiv al trigemenului. După încrucişare, axonii deuteroneuronilor se proiectează în talamus urmând calea comună a lemniscurilor mediale.

Aprecierea conştientă a durerii se realizează la nivelul talamusului, sistemul anterolateral fiind un sistem vechi filogenetic. Componenta anterolaterală care se proiectează pe cortex are rol mai mult în aprecierea localizării stimulului dureros. Câmpurile receptoare ale neuronilor centrali ai sistemului anterolateral sunt de regulă mari. Unii neuroni sunt sensibili la stimuli dureroşi, iar alţii sunt sensibili la modificările de temperatură.

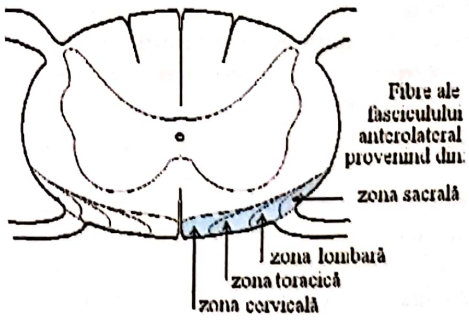


Figura 3.22. Fibrele tractului anterolateral păstrează o dispoziţie regională, dinspre zona medială spre zona laterală a măduvei pe măsura adăugării lor dinspre regiunea caudală spre regiunea cervicală (original).

Scanned with OKEN Scanner

Contribuţia corticală la percepţia durerii prin sistemul anterolateral

Contribuţia corticală la percepţia durerii este incomplet cunoscută (Stoney şi Jackson, 1996). Leziuni ale talamusului pot produce analgezie sau hiperalgezie (pierderea sau creşterea percepţiei durerii). Leziuni ale complexului ventrobazal pot conduce la pierderea tactului şi durere cutanată, iar leziuni ale nucleilor intralaminari pot determina pierderea capacităţii de percepţie a durerii profunde.

Controlul intrărilor nociceptoare de către SNC

SNC poate modula toate varietăţile de input-uri, inclusiv pe cele nociceptive. Modularea input-urilor nociceptive este realizată prin trei mecanisme:

1. conform teoriei controlului la intrare elaborată de Melzack şi Wall, fibrele aferente groase (Aα şi Aβ) pot inhiba, pe calea unor neuroni inhibitori, neuronii din cordoanele dorsale (deuteroneuroni sau neuroni 2°), ale căror prelungiri axonice formează tractul spinotalamic (fig. 3.23);

2. inhibiţie corticală pe cale fibrelor corticospinale, care influenţează activitatea neuronilor 2°. Este acea inhibiţie determinată de realizarea unei activităţi fizice;

3. inhibiţie prin encefaline şi endorfine. Encefalinele şi endorfinele sunt peptide naturale sintetizate de unii neuroni, cu efect opiaceu-like asupra transmiterii durerii. Unii neuroni inhibitori din cordoanele dorsale sintetizează encefaline ca neurotransmiţător. Aceşti interneuroni sunt activaţi de fibre serotoninergice din formaţia reticulară.

Encefalinele determină o scădere a PPSE determinat de neuronul senzitiv pe calea unei inhibiţii presinaptice. În parte, acest efect se datorează scăderii duratei potenţialului de acţiune în terminalul fibrei C al protoneuronului. În aceste condiţii, se eliberează mai puţin glutamat şi substanţă P din butonul terminal. Encefalinele pot determina şi o hiperpolarizare postsinaptică prin crearea unui PPSI.

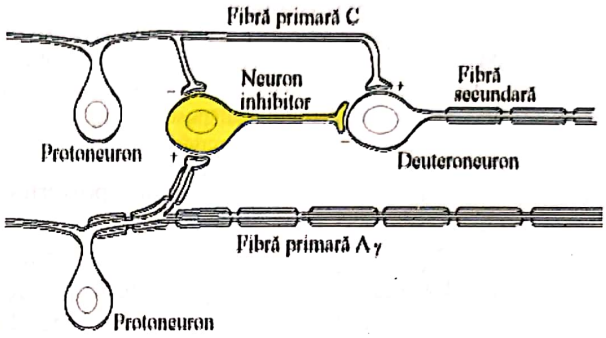


Figura 3. 23. Modelul controlului „de poartă" propus de Melzack şi Wall pentru modularea transmiterii intensităţii inputurilor nociceptive: fibrele primare (mielinice) Aγ se ramifică la pătrunderea în măduvă formând colaterale către neuroni inhibitor ai neuronilor de 2° (original).

SISTEMUL VESTIBULAR (KINESTEZIC)

O importantă sursă de informaţii privitoare la poziţia şi mişcările corpului animal o reprezintă *fusul neuromuscular*. O altă importantă sursă de informaţii, privitoare însă la poziţia şi mişcările capului, este reprezentată de *receptorii sistemului vestibular*.

Organizarea funcţională a receptorului vestibular

Urechea internă sau labirintul este alcătuită din două mari părţi componente: labirintul osos şi labirintul membranos. *Labirintul osos* este un sistem de tuneluri osoase localizat în temporalul petros al craniului, reprezentat de trei canale semicirculare şi un vestibul (fig. 3.24). Cele trei canale semicirculare ale labirintului osos pornesc şi se termină în vestibul. În labirintul osos se află *labirintul membranos*, numit astfel deoarece este alcătuit dintr-un sistem de membrane epiteliale subţiri. Labirintul membranos este separat de labirintul osos de către un strat de lichid denumit *perilimfă*. Perilimfa are compoziţie asemănătoare lichidului cefalorahidian. Perilimfa comunică funcţional cu spaţiul subarahnoidian prin apeductul cohlear sau perilimfatic. Labirintul membranos este umplut cu un lichid denumit *endolimfă*, a cărui compoziţie este asemănătoare lichidului intracelular. Endolimfa este secretată de epiteliul labirintului membranos. Labirintul membranos conţine trei canale semicirculare adăpostite în canalele semicirculare ale labirintului osos şi două formaţiuni saciforme adăpostite în vestibulul osos, denumite *utriculă* şi *saculă*, interconectate (vezi în continuare figura 3.35, pag. 110). Sacula comunică cu canalul cohlear şi cu canalul endolimfatic ce conduce la sacul endolimfatic. Vestibulul labirintului osos comunică larg cu canalul osos spiralat cohlear. În cohleea osoasă se află canalul membranos cohlear ce adăposteşte receptorul auditiv.

Scanned with OKEN Scanner

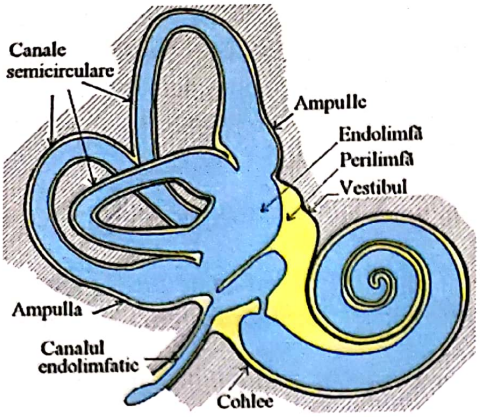


Figura 3.24. Labirintul osos este reprezentat de un sistem de trei canale semicirculare şi un canal spiralat cohlear conectate la o cavitate centrală, vestibulul. Labirintul osos conţine perilimfa (reprezentată în galben). Perilimfa adăposteşte labirintul membranos, ce conţine endolimfa (reprezentată în albastru) în care sunt adăpostiţi receptorii vestibulari şi, respectiv, auditivi, nereprezentaţi în schemă. Zona haşurată reprezintă masiv osos temporal (original).

Sacula comunică cu *canalul cohlear* prin *ductus reuniens*. Ambele extremităţi ale canalelor semicirculare pornesc şi se deschid în utriculă. Cele trei canale semicirculare sunt poziţionate perpendicular unul pe celălalt, în cele trei direcţii ale spaţiului, astfel: un canal antero-superior orientat vertical, un canal infero-posterior orientat vertical, perpendicular pe primul şi un canal latero-extern orientat orizontal, perpendicular pe primele două. Canalele semicirculare din fiecare ureche internă prezintă o simetrie funcţională. Astfel, cele două canale orizontale se află în acelaşi plan şi funcţionează sinergic. De asemenea, canalul anterior al unei urechi se află în acelaşi plan cu canalul posterior al celeilalte urechi formând o pereche sinergică. Când privirea este orientată orizontal, cele două canale orizontale sunt înclinate la 25–30° faţă de orizontală. Fiecare pereche de canale verticale se află în unghi drept faţă de cealaltă pereche şi orientată la 45° dreapta şi, respectiv, stânga. Fiecare canal semicircular prezintă câte o dilataţie denumită *ampulla*, amplasată în apropierea confluenţei cu utricula. Ampulla canalelor orizontale este localizată anterior, iar cele ale canalelor verticale sunt orientate posterior. Ampulla conţine sistemul celulelor receptoare păroase, denumit *cupula*. Fiecare cupula conţine câte o *crista ampulla*, structură în care se află un epiteliu cu celule receptoare vestibulare. La baza cupulei se află terminaţiile nervoase senzitive, iar la suprafaţa acesteia – masa gelatinoasă. În utriculă şi saculă, sistemul celulelor receptoare păroase este numit *maculă*. Proiecţiile filamentoase ale acestor celule se extind în endolimfă şi sunt menţinute laolaltă de către masa gelatinoasă.

Celulele receptoare vestibulare, numite şi celule păroase, prezintă la polul lor apical câteva prelungiri filiforme asemănătoare unor fire de păr ce se proiectează în endolimfă, numite *stereocili* (fig. 3.25). Una din prelungiri este mai lungă şi constituie *kinocilul*. La polul bazal, aceste celule sunt în contact cu terminaţii nervoase senzitive ce preiau potenţialul de acţiune conducându-l către encefal. Proiecţiile celulelor păroase din toate structurile vestibulare sunt legate laolaltă de către o masă gelatinoasă. Celulele receptoare sunt sprijinite de celule de susţinere.

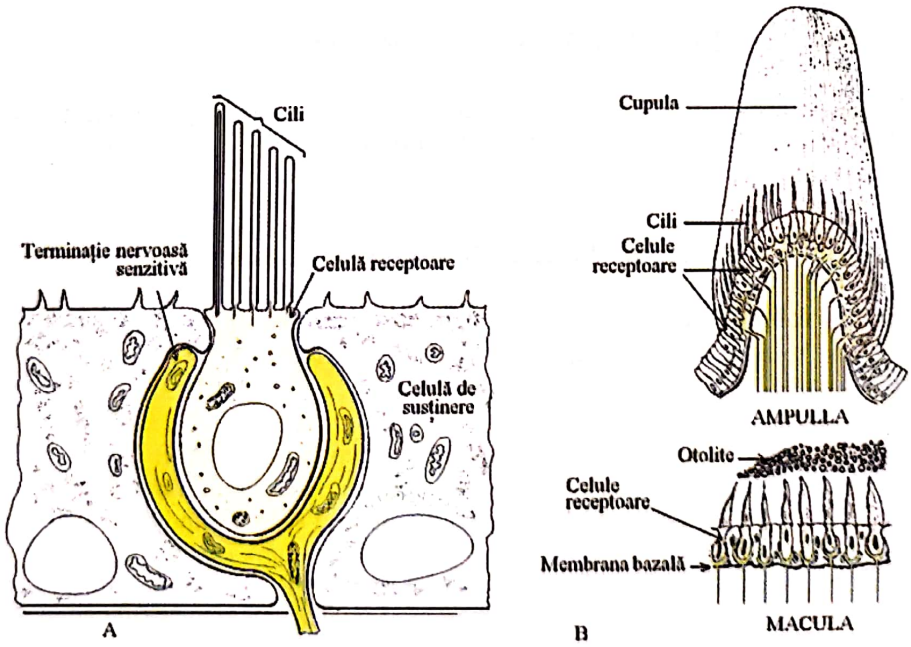


Figura 3.25. Organizarea funcţională a receptorului vestibular. Fiecare receptor vestibular conţine câte o zonă cu celule receptoare sau celule păroase (A). Celulele receptoare din canalele semicirculare sunt grupate în ampulă, cu cilii încorporaţi într-o masă gelatinoasă denumită cupulă (B, sus). Celulele receptoare din utriculă şi saculă sunt grupate în maculă, iar masa gelatinoasă a maculei conţine agregate de carbonat de calciu denumite otolite (B, jos).

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul de stimulare a celulelor receptoare vestibulare

În *ampulele canalelor semicirculare*, curentul creat de deplasarea masei gelatinoase determină formarea potențialului de receptor în celulele ampulare specifice. Curentul creat de deplasarea masei gelatinoase face ca proiecțiile păroase celulare să se încline. Când proiecțiile celulare sunt înclinate către kinocil, celulele păroase se depolarizează, iar frecvența potențialelor de acțiune crește (fig. 3.26). Când prelungirile celulare sunt aplecate în direcție opusă kinocilului, membrana celulară se hiperpolarizează, iar frecvența impulsurilor nervoase scade. Celulele păroase ale canalelor semicirculare eliberează neurotransmițător și în perioada de repaus, determinând potențiale de acțiune în fibrele senzitive aferente la o frecvență de 50–100 Hz (hertz = cicli pe secundă). Aceasta înseamnă că celulele păroase sunt în oarecare măsură depolarizate chiar în perioada de repaus. Această depolarizare se datorează unei permeabilități de K^+ crescute. Înclinarea stereocililor către kinocil nu face decât să crească depolarizarea prin creșterea în continuare a conductanței pentru K^+ și prin deschiderea canalelor de Ca^{2+} voltaj-dependente, cu eliberarea consecutivă de neurotransmițător. Neurotransmițătorul determină creșterea frec venței de descărcare a aferențelor primare (datorită depolarizării terminalului lor axonal).

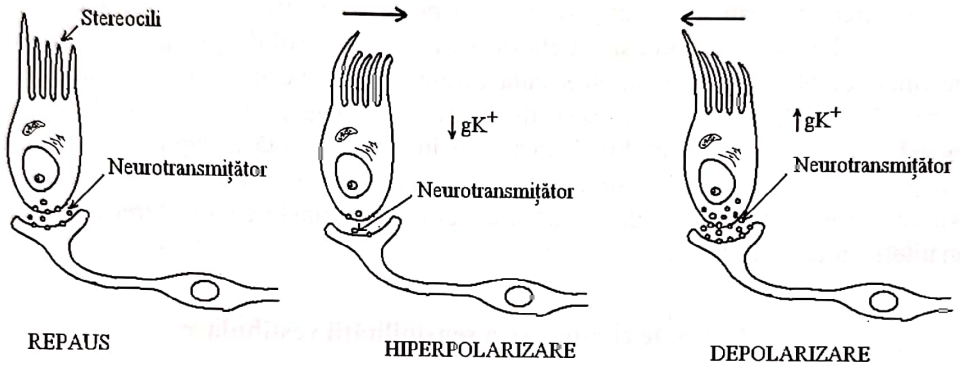


Figura 3.26. Mecanismul stimulării celulelor receptoare din canalele semicirculare. În repaus, celulele receptoare eliberează neurotransmițător determinând o frecvență de descărcare a fibrelor primare de 50–100 Hz. Înclinarea stereocililor în direcție opusă kinocilului determină hiperpolarizare prin scăderea conductanței K^+. Înclinarea stereocililor înspre kinocil determină depolarizare prin creșterea conductanței K^+. Săgețile orizontale groase trasate deasupra stereocililor indică direcția curentului de endolimfă, responsabili de înclinarea prelungirilor celulelor receptoare (original).

În *utriculă și sacula*, masa gelatinoasă conține agregate de carbonat de calciu denumite *otolite* sau *otoconii*. Otolitele au o greutate specifică mai mare decât endolimfa, deplasându-se astfel sub acțiunea forței de gravitație către perii celulelor receptoare. Contactul otolitelor cu perii celulelor receptoare din utriculă și sacula determină formarea în aceste celule a potențialului de receptor (Cunningham, 1992). După Stoney (1996) nu contactul stereocililor cu otolitele determină stimularea celulelor din utriculă și sacula. Excitarea acestor celule ar fi realizată prin înclinarea stereocililor într-un sens sau în altul (către kinocil sau opus acestuia) de către curentul de masă gelatinoasă, printr-un mecanism asemănător celui al celulelor din crestele ampulare. Otolitele nu ar avea decât rolul de a crea curentul de lichid. De asemenea, ca și în cazul celulelor păroase ale canalelor semicirculare, celulele receptoare din macula utriculei și cea a saculei eliberează neurotransmițător în perioada de repaus determinând descărcări continue de potențial în fibrele nervului vestibular.

Rolul canalelor semicirculare în detectarea accelerației unghiulare

Mișcarea unghiulară a capului constituie *stimul adecvat* pentru celulele receptoare din crestele ampulare. Când capul se rotește într-o anumită direcție, efectuând astfel o mișcare unghiulară de accelerație, canalele semicirculare se rotesc împreună cu capul dar viteza de deplasare a endolimfei este mai redusă decât cea a canalelor. Această diferență relativă a ratei de accelerație între canalele semicirculare și endolimfa care le umple determină deplasarea masei gelatinoase în ampulă și, în consecință, înclinarea prelungirilor celulare.

Scanned with OKEN Scanner

Canalele semicirculare localizate pe cele două laturi ale capului, aproximativ în acelaşi plan, lucrează în pereche informând creierul cu privire la direcţia şi natura mişcărilor capului. Astfel, o acceleraţie unghiulară a capului va cauza înclinarea perilor senzoriali celulari în câte unul din canalele semicirculare de fiecare latură a capului. În schimb, într-unul din nervii senzitivi ai canalelor semicirculare frecvenţa potenţialelor de acţiune va scădea, iar în cel din cealaltă latură a capului va creşte. Creierul învaţă să interpreteze schimbările reciproce ale frecvenţei potenţialelor senzoriale ca rezultat al acceleraţiei unghiulare într-un sens sau altul sau al decelerației într-un anumit plan al mişcării. În acest fel, **sistemul bilateral al canalelor semicirculare identifică direcţia atât a acceleraţiei cât şi a decelerației rotative a capului şi alertează creierul în privinţa răspunsului reflex adecvat.**

Rolul utriculei şi al saculei în menţinerea echilibrului static şi detectarea acceleraţiei liniare

Forţa gravitaţională sau/şi deplasarea liniară a capului constituie *stimui adecvaţi* pentru celulele receptoare din macula utriculei şi a saculei. Forţa gravitaţională exercitată asupra otolitelor determină deplasarea acestora către perii celulelor receptoare, înclinarea perilor celulari la contactul cu otolitele şi creşterea frecvenţei potenţialelor de acţiune în fibra nervoasă aferentă. Deoarece celulele păroase din utriculă şi sacule nu sunt orientate toate în aceeaşi direcţie, aspectul potenţialelor de acţiune diferă în funcţie de poziţia capului. În felul acesta, **utricula şi sacula informează creierul despre poziţia staţionară a capului.** În condiţii de imponderabilitate, utricula şi sacula furnizează puţine informaţii. În aceste condiţii, poziţia capului este controlată mult mai greu, pe baza informaţiilor vizuale şi tactile. Utricula şi sacula au şi rol de detectare a **acceleraţiei liniare** a capului. Deplasarea în linie dreaptă a capului se realizează cu o mică întârziere a deplasării masei gelatinoase maculare, datorită inerţiei acesteia. În consecinţă, forţele ce acţionează asupra celulelor păroase se dispersează astfel încât în unele celule stereocilii sunt înclinaţi într-o direcţie, iar in altele, în direcţie opusă.

Calea de conducere a sensibilităţii vestibulare

Potenţialele de acţiune provenite de la receptorii canalelor semicirculare se proiectează central în zone asemănătoare, dar nu identice, cu cele provenite de la receptorii utriculei şi ai saculei. Iniţial, potenţialele de acţiune ce provin de la receptorii vestibulari sunt conduse la protoneuronii din ganglionul vestibular Scarpa. Axonii acestor neuroni (primari) ajung la bulbul rahidian alăturându-se fibrelor nervului auditiv, alcătuind cea de-a VIII-a pereche de nervi cranieni (nervul acustico-vestibular). Aproape toţi aceşti axoni fac sinapsă în complexul nuclear vestibular, un grup bilateral de patru nuclei distincţi ce ocupă o porţiune substanţială din bulb, în apropierea ventriculului al IV-lea. Un număr redus de axoni primari ajung direct la *vestibulocerebel*. De la complexul vestibular, axonii celui de-al doilea neuron se proiectează în cinci zone importante din sistemul nervos:

1. o parte din prelungirile axonice ale acestor neuroni formează tractul vestibulospinal, parte a sistemului extrapiramidal, cu rol în facilitarea neuronilor motori γ medulari, şi a unor neuroni α medulari ai muşchilor antigravitaţionali;
2. alţi neuroni se proiectează în *vestibulocerebel*, în special în lobul floculonodular, aducând informaţii necesare coordonării mişcărilor;
3. cea de-a treia influenţă vestibulară se exercită asupra motoneuronilor care asigură *mişcările oculare*;
4. o altă parte din fibre ajung la talamus de la care pleacă axoni către *cortexul senzorial somatic primar* (S I);
5. ultima proiecţie se realizează pe formaţia reticulară pentru răspunsul reflex al musculaturii corpului şi membrelor necesar menţinerii echilibrului şi schimbării poziţiei capului.

Rolul reflexelor vestibulare în coordonarea mişcărilor capului şi ale ochilor

Atunci când capul efectuează o mişcare de rotaţie, privirea poate rămâne fixată pe un punct vizual cât timp este posibil. Aceasta presupune mişcarea globilor oculari în sens invers direcţiei de rotaţie a capului. Când mişcarea capului a depăşit un anumit unghi şi mişcarea globilor oculari a ajuns la limita excursiei lor, punctul fixat iese din câmpul vizual. În acest moment globii oculari efectuează brusc o mişcarea în acelaşi

Scanned with OKEN Scanner

sens cu cel de rotaţie a capului, privirea fixându-se pe un nou punct din câmpul vizual. Continuarea mişcării de rotaţie a capului determină repetarea ciclului. Aceasta permite organismului animal să interpreteze un câmp vizual în ciuda rotaţiei capului. Acest reflex necesită imput-uri senzoriale normale de la canalele semicirculare, integritatea fasciculului medial din trunchiul cerebral precum şi integritatea unităţilor motorii ale musculaturii extraoculare. În mod similar, aplecarea capului pe o latură determină mişcarea globilor oculari în sens invers pentru a menţine câmpul vizual în plan orizontal.

Această mişcarea vestibulară a ochilor apare în condiţii patologice chiar când capul este menţinut fix şi orizontal. Leziuni unilaterale ale sistemului vestibular pot determina creşterea frecvenţei potenţialelor de acţiune către trunchiul cerebral determinând mişcări oscilatorii spontane ale ochilor, ceea ce este cunoscut sub numele de *nistagmus*. Un nistagmus fiziologic pasager apare când corpul este oprit brusc dintr-o mişcare de deplasare rapidă. Pentru o scurtă perioadă de timp, inerţia determină endolimfa să-şi continue mişcarea de rotaţie în canalele semicirculare deşi corpul este oprit. Această mişcarea a endolimfei provoacă reflexul vestibular ocular, tradus printr-un nistagmus tranzitoriu.

În **concluzie**, sistemul vestibular îndeplineşte următoarele trei mari funcţii:

– detectarea şi conştientizarea poziţiei şi a mişcărilor capului;

– controlul reflex al mişcărilor oculare în timpul mişcării capului pentru stabilizarea imaginii retiniene şi fixarea ţintei;

– menţinerea echilibrului în staţiune şi în mişcare prin contracţia reflexă a musculaturii trunchiului şi membrelor.

SISTEMUL VIZUAL

Cea mai mare cantitate de informaţii din mediul extern (la om, circa 90%) pătrunde în organism pe calea sistemului vizual (analizatorul vizual sau văzul). Ca oricare alt analizator nervos, sistemul vizual este alcătuit din trei mari segmente: receptorul, calea de conducere şi centrii nervoşi de proiecţie corticală sau/şi subcorticală. Receptorul, însă, este încorporat într-un sistem dioptric reprezentat de globul ocular.

Stimulul adecvat al receptorului vizual

Stimulul adecvat al receptorului vizual este lumina, respectiv undele electromagnetice cu lungimea de undă λ cuprinsă între 380–400 şi 760 nm (de la $7{,}50 \times 10^{14}$ Hz la $3{,}75 \times 10^{14}$ Hz, ceea ce constituie spectrul vizibil, fig. 3.27). Spectrul vizibil reprezintă doar o bandă foarte subţire din totalul spectrului radiaţiilor electromagnetice. Toate animalele văd în aceleaşi sau foarte apropiate limite ale spectrului ca şi omul. Motivul pentru care aceeaşi bandă electromagnetică este comună tuturor speciilor de animale îl constituie cantitatea de energie conţinută de fiecare cuantă de radiaţie. Această energie este invers proporţională cu lungimea de undă a radiaţiei electromagnetice. Astfel, radiaţiile cu lungime de undă mai mare (infraroşii sau mai lungi)

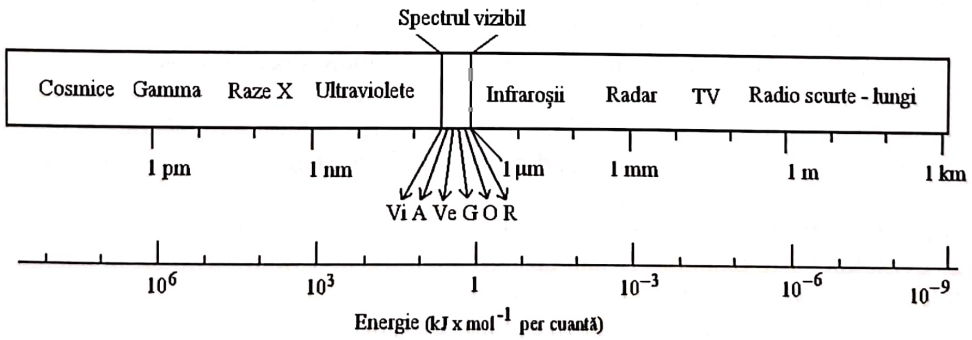


Figura 3.27. Spectrul radiaţiilor electromagnetice, cu limite între radiaţiile cosmice şi undele radio lungi. Din acesta, doar o bandă subţire, cu limite între aproximativ 380 şi 760 nm este percepută ca lumină, constituind spectrul vizibil. Energia conţinută de către fiecare cuantă de radiaţie electromagnetică creşte de câte 10 ori pentru fiecare scădere de 10 ori a lungimii de undă. R – roşu, O – oranj, G – galben; Ve – verde; A – albastru; Vi – violet (preluare după K. Schmidt-Nielsen, *Animal Physiology: Adaptation and environment*, third edition, Cambridge University Press, 1983, redesenat şi modificat).

Scanned with OKEN Scanner

nu conţin suficientă energie pentru un efect fotochimic semnificativ. Invers, radiaţiile cu lungime de undă mică (ultraviolete sau mai scurte) transportă o cantitate prea mare de energie, fiind nocive pentru materia organică. Limitele exacte ale spectrului vizibil diferă în oarecare măsură între speciile de animale. Un exemplu îl constituie insectele. Albinele, de exemplu, percep radiaţiile electromagnetice din banda cuprinsă între 313 şi 650 nm. Retina mamiferelor este sensibilă la ultraviolet, dar radiaţiile cu această lungime de undă nu ajung la retină în principal datorită faptului că sunt reţinute de cristalin, care acţionează ca un filtru[9].

Organizarea anatomo-funcţională a globului ocular

Globul ocular este un sistem dioptric asemănător unui aparat de fotografiat, care proiectează imaginile asupra fotoreceptorilor. Cei doi globi oculari sunt adăpostiţi în cavităţile orbitale şi menţinuţi în poziţia anatomică de către ţesutul conjunctiv înconjurător la care se adaugă acţiunea sistemelor musculare *oculomotor comun* şi *oculomotor extern*. În figura 3.28 este prezentată organizarea anatomo-funcţională a globului ocular secţionat în plan vertical. La exterior, globul ocular prezintă o membrană conjunctivă de culoare alb-sidefie, cu nuanţe în funcţie de vârstă, denumită *sclerotică*. În partea anterioară, sclerotica este modificată într-un epiteliu squamos stratificat transparent, denumit *cornee*. Pe cele două treimi posterioare, faţa internă a scleroticei este mărginită de un strat vascular pigmentat numit *coroidă*. Anterior, coroida se prelungeşte cu *corpul ciliar* şi *irisul*. La faţa sa internă se află *retina*, stratul care conţine celulele fotoreceptoare.

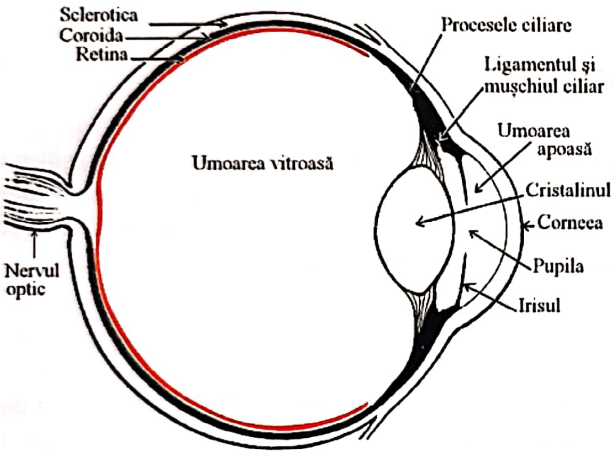


Figura 3.28. Secţiune verticală prin globul ocular, cu reprezentarea celor trei tunici ale globului ocular şi a mediilor refringente (după H. Gray, 1997, modificat).

Sistemul dioptric al ochiului este format din următoarele medii refringente: *pelicula de lacrimi* ce acoperă corneea, *corneea*, *umoarea apoasă*, *cristalinul* şi *umoarea sticloasă*.

Corneea este un ţesut transparent cu o grosime de circa 1 mm la joncţiunea cu sclerotica şi 0,5 mm în zona centrală. Corneea este un ţesut nevascularizat, primind O_2 şi eliminând CO_2 prin difuziune din aer şi din structurile înconjurătoare. Aprovizionarea cu substanţe nutritive se face tot prin difuziune, din umoarea apoasă, în principal. Corneea este unul dintre cele mai bogat inervate ţesuturi, având o reţea de terminaţii nervoase libere, nediferenţiate, sensibile la durere, presiune, tact, cald rece. Secţionarea nervilor senzitivi ai corneei (incizie pentru îndepărtarea cataractei) este urmată de regenerarea terminaţiilor nervoase în câteva săptămâni. Histologic, corneea este constituită din 5 straturi: epiteliul cornean extern, urmat de membrana elastică anterioară (Bowman), substanţa proprie ce constituie 90% din grosime, formată la rândul ei din circa 60 de straturi colagene paralele, membrana elastică posterioară (Descemet) groasă de 5–7 μm şi endoteliul camerei posterioare. Cu cât suprafaţa corneei este mai mare, cu atât creşte cantitatea de lumină pătrunsă în sistemul dioptric ocular. Astfel, la animalele nocturne suprafaţa corneei este relativ mai mare decât a celor diurne. La pisică (animal noctrun), de exemplu, circa 30% din suprafaţa globului ocular este ocupată de cornee în timp ce la câine (animal diurn), suprafaţa corneei reprezintă doar circa 17% din suprafaţa globului ocular. Transparenţa corneei este necesară pentru a permite pătrunderea luminii în sistemul dioptric al ochiului. Creşterea hidratării corneei scade transparenţa acesteia.

Cristalinul este o lentilă biconvexă, nevascularizată, constituită din mai multe straturi concentrice de celule fibroase. Cristalinul este amplasat la faţa posterioară a irisului, fiind menţinut în poziţie anatomică de către ligamentele suspensoare. Cristalinul absoarbe circa 10% din cantitatea de lumină care pătrunde în ochi, în special radiaţii cu lungime de undă mică (ultraviolete) protejând retina împotriva efectelor nocive ale acestora. Schimbul de substanţe între cristalin şi mediile lichide care îl scaldă se face prin difuziune. Volumul cristalinului se schimbă în timpul vieţii, iar puterea sa dioptrică[10] scade cu vârsta.

[9] Persoanele cărora cristalinul le-a fost înlocuit cu o lentilă artificială vad radiaţiile ultraviolete.
[10] Capacitatea de focalizare a razelor de lumină.

Scanned with OKEN Scanner

Umoarea sticloasă (vitroasă) este o masă amorfă, transparentă, cu consistență de gel, ce umple cavitatea oculară. În structura sa intră o rețea de filamente submicroscopice (67 Å) și spații mari (100 Å) ce conțin o proteină specifică, similară gelatinei, și acid hialuronic, substanțe care îi conferă un mare grad de vâscozitate.

Umoarea apoasă este un lichid transparent ce umple camera anterioară și camera posterioară a globului ocular. În compoziția sa intră substanțe a căror concentrație este asemănătoare celei din plasma sanguină, fiind însă lipsită de proteine. Umoarea apoasă conține, de asemenea, acid hialuronic, menținut însă în stare depolimerizată de către hialuronidaza prezentă în corpii ciliari, ceea ce îi asigură o vâscozitate scăzută.

Irisul este o structură membranară pigmentată ce conține fibre musculare netede radiare și fibre musculare netede circulare. Aranjamentul radiar al unor fibre și circular al altor fibre musculare netede permite variația diametrului *pupilei*, orificiul prin care lumina străbate irisul.

Formarea, circulația intraoculară și drenarea umorii apoase

Mecanismul de formare și drenaj al umorii apoase asigură aportul de substanțe nutritive pentru cristalin și cornee reglând totodată presiunea intraoculară, presiune de care depinde menținerea formei și a transparenței ochiului. Umoarea apoasă se formează în cea mai mare parte în procesele cilare la o rată de 2–3 mL/min. Procesele ciliare sunt pliuri ale corpului ciliar proiectate în spațiul dinapoia irisului, unde are loc și inserția ligamentelor irisului. Fiind foarte plicaturată, suprafața proceselor ciliare este apreciată la circa 0,6 m^2. Suprafața proceselor ciliare este acoperită cu un epiteliu, iar în profunzime prezintă o rețea vasculară bogată în capilare. Umoarea apoasă se formează prin secreția activă a epiteliului care acoperă procesele ciliare. Secreția începe cu transportul activ al ionilor de sodiu din celulele epiteliale în camera posterioară. Ionii de sodiu sunt urmați pasiv de ionii de clor și ionii de bicarbonat pentru menținerea gradientului electric. Apa urmează pasiv ionii pentru menținerea gradientului osmotic. În același timp cu apa trec și unele substanțe alimentare prin transport activ sau difuziune facilitată: aminoacizi, acid ascorbic, glucoză etc. Anhidraza carbonică reduce rata procesului de filtrare a umorii apoase, fiind utilizată în tratamentul glaucomului.

Umoarea apoasă formată în procesele ciliare este drenată permanent din camera posterioară spre cristalin și iris, trece prin pupilă și ajunge în camera anterioară (fig. 3.29). De aici, umoarea apoasă pătrunde prin unghiul iridocornean în spațiile Fontana (trabecule uveale și corneosclerale). Din spațiile Fontana, lichidul trece în canalul Schlemm care îl drenează în venele apoase, iar de aici în sistemul venos sanguin al ochiului. Canalul lui Schlemm este o venă cu pereți subțiri și un endoteliu foarte poros ce permite traversarea lui de către molecule proteice mari. Deși este un vas venos, canalul lui Schlemm este umplut în cea mai mare parte cu umoare apoasă. Un turn-over (rată de înlocuire) complet al umorii apoase se realizează în circa o oră.

Presiunea intraoculară

Presiunea intraoculară este de 15–25 mmHg (mai mare decât cea intracraniană) și servește la menținerea formei ochiului și a unui spațiu adecvat componentelor sale optice. Creșterea presiunii intraoculare la nivele patologice, uneori la 60–70 mmHg, conduce la tulburări ale vederii, cu orbire, cunoscute sub numele de *glaucom*. Sunt patologice conducând la orbire chiar presiunile intraoculare de 20–30 mmHg, dacă sunt prelungite perioade lungi de timp. Presiunea extrem de ridicată determină orbirea într-un timp scurt, de câteva zile sau chiar câteva ore. Mecanismul acestei orbiri constă în compresiunea axonilor nervului optic în punctul în care părăsesc globul ocular. Această compresiune blochează fluxul citoplasmatic neuronal de la corpul neuronilor la periferia terminațiilor axonale, ducând la hrănirea insuficientă și moartea neuronilor.

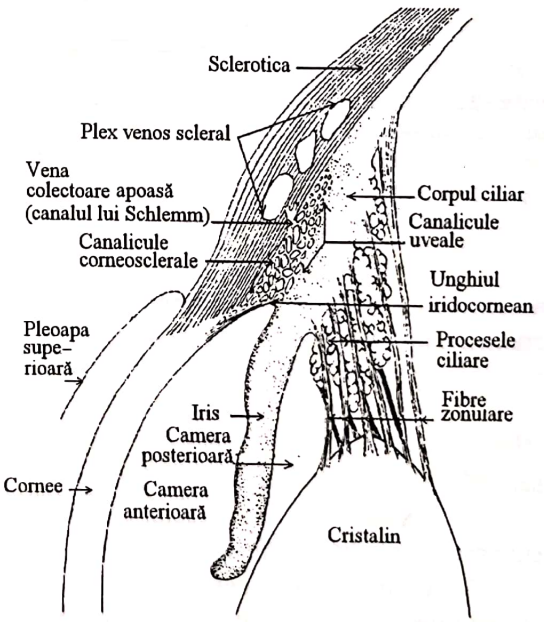


Figura 3.29. Reprezentarea schematică a relațiilor anatomice ale proceselor ciliare cu corpul ciliar, zonula și camera posterioară a globului ocular, la câine.

Scanned with OKEN Scanner

Acomodarea vizuală

Posibilitatea cristalinului de a-şi modifica razele de curbură ale feţelor sale se numeşte **acomodare** vizuală. La un copil mic, prin mecanismul acomodării totale, puterea dioptrică a cristalinului creşte de la 20 D[11] la 34 D. Pentru a realiza această creştere, razele celor două feţe ale cristalinului se micşorează, cristalinul mărindu-şi convexitatea. În stare relaxată, fără nici o influenţă tensională, cristalinul ia o formă aproape sferică, formă datorată contracţiei fibrelor elastice din structura sa. În mod normal, însă, elementele elastice din structura coroidei tracţionează prin contracţia lor asupra ligamentelor suspensoare ale cristalinului. Această tracţiune se extinde asupra marginilor cristalinului, ceea ce duce la aplatizarea acestuia şi la creşterea razelor sale de curbură. La ochiul în repaus, tracţiunea ligamentelor asupra cristalinului este maximă. În acest fel, în stare relaxată cristalinul este aplatizat, capacitatea sa dioptrică este minimă, deci acomodat pentru vederea la distanţă. Când ochiul se acomodează pentru vederea de aproape are loc contracţia fibrelor muşchiului ciliar. Contracţia acestor fibre exercită o tracţiune asupra ligamentelor suspensoare ale cristalinului în direcţie inversă celei exercitate de structurile elastice coroidiene. Aceasta are ca efect scăderea forţei de tensionare a cristalinului, relaxarea ligamentelor capsulei cristalinului şi micşorarea razelor sale de curbură. Micşorarea razelor de curbură ale cristalinului echivalează cu creşterea capacităţii dioptrice, adică cu acomodarea pentru vederea de aproape. Capacitatea de acomodare vizuală a animalelor domestice este limitată datorită numărului redus de fibre musculare ale muşchiului ciliar (excepţie făcând pisica). Această capacitate limitată este compensată diferit de la o specie la alta. La cal, de exemplu, retina prezintă o formă specială, aproape plană (fig. 3.30). Aceasta permite focalizarea obiectelor apropiate fără o modificare substanţială a diametrului cristalinului.

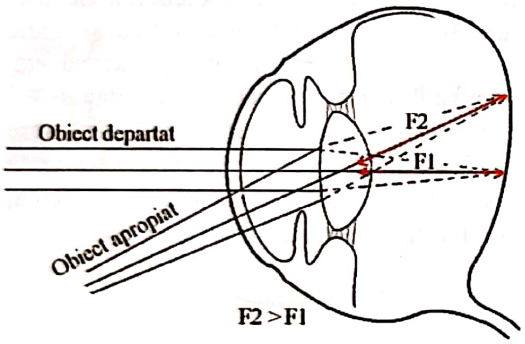


Figura 3.30. Mecanismul focalizării imaginilor apropiate pe retina de cal, fără modificarea substanţială a razei de curbură a cristalinului (redesenat şi modificat după J.H. Prince, *Anatomy and histology of the eye and orbit in domestic animals*. Springfield, IL, 1960).

Pentru vederea la distanţă, cristalinul este relaxat. Punctul cel mai îndepărtat de la care începe acomodarea se numeşte *punctum remotum* şi este situat la 5 – 6 m de ochi. Punctul cel mai apropiat de ochi, la care se mai poate efectua acomodarea se numeşte *punctum proximum*. Punctum proximum este situat la o distanţă de circa 8 cm de ochi la copil, fiind în medie de 22 cm. Pe măsura înaintării în vârstă, cristalinul creşte şi se îngroaşă, iar elasticitatea lui scade prin denaturarea proteinelor din compoziţie. Aceasta duce la scăderea capacităţii de adaptare, punctum proximum îndepărtându-se la 1 m şi peste 1 m la bătrâni, ceea ce este cunoscut sub numele de *prezbitism*. Puterea de acomodare a ochiului este de circa 14 D la copii, scăzând la circa 2 D la oamenii adulţi de 45–50 ani şi la aproape 0 D la bătrâni.

Controlul nervos al acomodării vizuale

Apropierea de ochi a unui obiect determină creşterea impulsurilor parasimpatice care se descarcă asupra muşchiului ciliar. Aceste impulsuri determină contracţia muşchiului ciliar, relaxarea ligamentelor cristaliniene, creşterea razelor de curbură, creşterea dioptriilor şi acomodarea pentru menţinerea imaginii obiectului permanent în focar.

Dacă privirea a fost fixată pe un obiect îndepărtat şi apoi brusc este fixată pe un obiect apropiat, cristalinul îşi modifică razele de curbură pentru a obţine o acuitate vizuală maximă în mai puţin de o secundă. Mecanismul reflex este următorul:

1. fixarea privirii pe obiectul apropiat determină convergenţa axelor vizuale. Mecanismele nervoase ale convergenţei emit şi semnale de modificare a convergenţei cristalinului;

2. deoarece *fovea centralis* se află într-o depresiune retiniană, claritatea focarului din profunzimea foveei diferă de cea a marginilor. Schimbarea privirii pe un obiect apropiat determină formarea imaginii pe marginile foveei, ceea ce constituie de asemenea un semnal pentru creşterea razelor de curbură ale cristalinului;

[11] D = dioptrii. O lentilă cu puterea de o dioptrie focalizează razele paralele de lumină într-un punct situat la distanţa de 1 m de la lentilă. Capacitatea de focalizare (dioptria) a unei lentile se calculează din raportul 1/f, unde f este distanţa focală exprimată in metri.

Scanned with OKEN Scanner

3. gradul de acomodare a cristalinului oscilează permanent, cu o frecvenţă de până la două oscilaţii pe secundă. Oscilaţia în direcţia dorită determină o vizualizare mai clară a imaginii decât oscilaţia în direcţie inversă.

Erorile de refracţie

Când razele de lumină paralele se focalizează pe retină într-un ochi complet relaxat, ochiul este *emetrop*. Când aceleaşi raze luminoase se focalizează în spatele retinei, ochiul este *hipermetrop*, iar când se focalizează în faţa retinei, ochiul este *miop*. Corectarea miopiei se face cu lentile concave (sau mai puţin convexe), iar a hipermetropiei, cu lentile convexe.

O altă eroare de refracţie este *astigmatismul*. Acesta este determinat de forma alungită a corneei sau de forma alungită a cristalinului. Razele de lumină ce traversează o lentilă astigmată focalizează în mai multe puncte. Pentru corectarea erorilor de astigmatism se folosesc lentile cilindrice.

Acuitatea vizuală

Capacitatea ochiului de a distinge separat două puncte se numeşte acuitate vizuală. Acuitatea vizuală se exprimă prin unghiul minim de separaţie (rezoluţie). Pentru ochiul uman, valoarea acestui unghi este de aproximativ 45". Aceasta înseamnă că două puncte situate la o depărtare unul de celălalt de 1,5–2 cm pot fi văzute separat de la o distanţă de maxim 10 m. La uliu, acuitatea vizuală este de 7" la găină 4', la şobolanul albinos 5". Acuitatea vizuală este maximă în *fovea centralis*, care are o suprafaţă de circa 500 μm^2 la mamiferele de fermă şi acoperă o arie vizuală de aproximativ 30 cm^2, situată la o distanţă de 10 m de ochi. Acuitatea vizuală scade de 5–10 ori în afara foveei, devenind minimă spre periferia retinei, unde tot mai multe conuri şi bastonaşe converg spre aceeaşi fibră optică.

Vederea stereoscopică (stereopsia)

Întrucât cei doi ochi sunt distanţaţi la câţiva centimetri unul de celălalt, ei privesc obiectele din unghiuri diferite astfel că imaginile formate pe cele două retine nu sunt identice. Cu cât un obiect este mai aproape de ochi, cu atât mai mult creşte diferenţa între imaginile formate pe cele două retine. Suprapunerea corticală a celor două imagini este imperfectă. Gradul de nesuprapunere favorizează mecanismul vederii stereoscopice (spaţiale). La vederea stereoscopică contribuie decusaţia parţială a fibrelor optice, conexiunile interemisferice caloase, mişcările capului şi analiza corticală (învăţarea).

Acomodarea luminoasă (reflexele pupilare)

Ochiul este inervat atât de fibre parasimpatice cât şi de fibre ortosimpatice.

Inervaţia parasimpatică îşi are originea în *nucleul Edinger-Westphal* (nucleul vegetativ al celei de-a III-a perechi de nervi cranieni) din mezencefal. Fibrele preganglionare aferente muşchiului ciliar fac trunchi comun cu celelalte fibre ale perechii a III-a până la *ganglionul ciliar*, situat imediat înapoia globului ocular, unde fac sinapsă cu neuronii acestui nucleu. Fibrele postganglionare inervează corneea, muşchiul ciliar şi fibrele musculare circulare din structura irisului.

Inervaţia simpatică a globului ocular este asigurată de neuroni vegetativi din cordoanele spinale intermediolaterale $C_8 - D_1$, care alcătuiesc *centrul ciliospinal*. Axonii acestor neuroni părăsesc rădăcinile ventrale ale nervilor rahidieni şi, prin ramura comunicantă albă, pătrund în lanţul ganglionar simpatic prin care urcă până la *ganglionul cervical superior*, unde fac sinapsă. Fibrele postganglionare ale neuronilor din ganglionul cervical superior însoţesc artera carotidă şi ramificaţiile acesteia până la globii oculari. Aici, fibrele simpatice inervează celulele musculare radiare ale irisului precum şi alte structuri vegetative extraoculare vecine.

Sistemul excitator simpatico-parasimpatic reglează cantitatea de lumină ce cade asupra retinei. Când cantitatea de lumină care cade asupra retinei creşte, are loc pe cale reflexă parasimpatică contracţia fibrelor musculare circulare din structura irisului, ceea ce are ca efect micşorarea diametrului pupilei (mioză). Scăderea cantităţii de lumină ce cade asupra retinei determină prin reflex simpatic contracţia fibrelor radiare din structura irisului ceea ce are ca efect creşterea diametrului pupilar (midriază).

Retina: anatomia şi fiziologia elementelor structurale

Retina este componenta ochiului sensibilă la lumină. În structura retinei intră, de la exterior la interior, următoarele straturi (fig. 3.31):

Scanned with OKEN Scanner

1 – stratul pigmentar, 2 – stratul bastonaşelor şi conurilor ce pătrund în stratul pigmentar, 3 – membrana limitantă externă, 4 – stratul nuclear extern, ce conţine corpul celulelor cu conuri şi bastonaşe, 5 – stratul plexiform extern, 6 – stratul nuclear intern, ce conţine corpuri neuronale, 7 – stratul plexiform intern, 8 – stratul ganglionar, 9 – stratul fibrelor nervului optic şi 10 – membrana limitantă internă. În centrul suprafeţei retinei se află o zonă circulară cu diametrul de aproximativ 0,4 mm, denumită *fovea centralis*. În structura foveei intră numai celule cu conuri cu o densitate de 150 000/mm^2 şi cu lungimea de numai 1,5 μm (faţă de 5–8 μm, dimensiunile celulelor din zonele periferice). În plus, în această zonă, celulele ganglionare, vasele sanguine şi celulele stratului nuclear intern sunt poziţionate la periferia zonei, permiţând luminii să pătrundă uşor spre conuri. Toate acestea permit perceperea celor mai mici detalii ale imaginii. La emergenţa nervului optic, retina nu conţine celule fotoreceptoare ci numai axonii neuronilor ganglionari, zona constituind *pata oarbă*. La cobai, păsări, mamifere nocturne şi subterane, retina conţine numai celule cu bastonaşe.

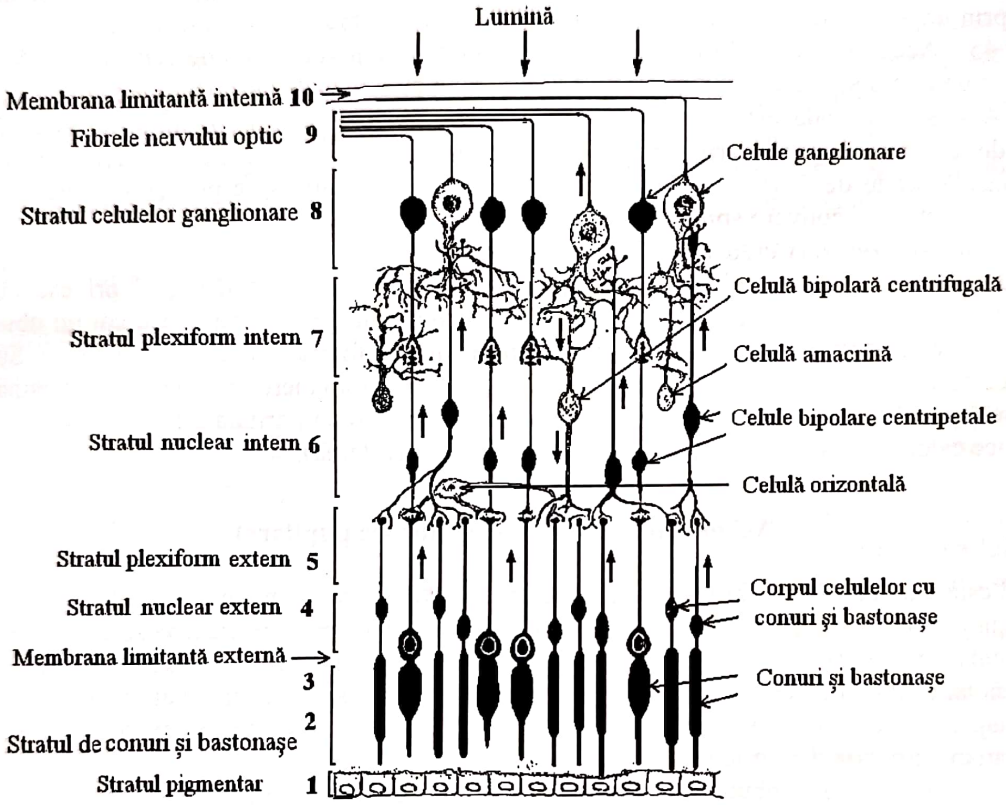


Figura 3.31. Cele zece straturi ale retinei: stratul pigmentar este în contact cu coroida, iar membrana limitantă internă este în contact cu umoarea vitroasă. Săgeţile indică direcţiile principale de transmitere a influxului nervos: de la receptorii conurilor şi bastonaşelor către straturile superficiale până la nervul optic. Pot fi identificate cinci tipuri de celule în structura retinei: celulele cu conuri sau cu bastonaş, celule bipolare, celule orizontale, celule amacrine şi celule ganglionare. La acestea se adaugă celule gliale, nereprezentate (după W.O. Reece,1996).

Conurile şi bastonaşele sunt **celulele pigmentare fotoreceptoare**. În structura unei celule retiniene pigmentare cu con sau bastonaş intră trei componente structurale: *segmentul extern*, *segmentul intern* şi *corpul sinaptic*. Segmentul extern (conul sau bastonaşul) conţine substanţe fotosensibile: rodopsina, pentru vederea luminii albe, în cazul celulelor cu bastonaşe, şi un amestec de substanţe fotosensibile pentru vederea culorilor în celulele cu conuri.

Conurile şi bastonaşele conţin în jur de 1 000 de pliuri ale membranei celulare sub forma unor discuri circulare. Rodopsina şi celelalte substanţe fotosensibile sunt proteine conjugate încorporate în membranele discurilor, ocupând 40% din masa conurilor sau a bastonaşelor. Stratul pigmentar al retinei conţine pigmentul melanina cu rolul de a împiedica reflexia luminii, ceea ce contribuie la claritatea vederii. Suprafaţa externă a retinei este în contact cu coroida, un ţesut bogat vascularizat.

Scanned with OKEN Scanner

Fotochimia vederii

Procesul **transducţiei** prezintă câteva particularităţi remarcabile: 1. implică o serie de reacţii chimice foarte rapide, determinate de acţiunea luminii (fotoni); 2. procesul de activare a fotoreceptorilor implică închiderea unor canale ionice; 3. închiderea acestor canale ionice are ca efect hiperpolarizarea fotoreceptorilor şi scăderea cantităţii de transmiţător secretat.

Deşi asemănător în cele două tipuri de celule receptoare, procesul transducţiei este mai bine descris pentru celulele cu bastonaşe. Bastonaşele celulelor vizuale retiniene conţin rodopsina sau purpura vizuală, substanţa fotosensibilă ce ocupă până la 40% din masa bastonaşelor. Rodopsina este o combinaţie covalentă a unei proteine, *scotopsina*, cu un pigment carotenoid fotosensibil, 11-*cis*-retinalul, forma aldehidică a vitaminei A. Forma *cis* a retinalului este singura care se poate combina cu scotopsina pentru a forma rodopsina. Alţi componenţi importanţi ai procesului de transducţie sunt: transducina (o proteină G), fosfodiesteraza, cGMP şi canalele de Na^+. La întuneric, concentraţia [cGMP] este ridicată, iar moleculele de cGMP menţin deschise canalele de Na^+.

1. *Activarea rodopsinei de către lumină*

Sub acţiunea luminii, rodopsina iniţiază un ciclu de reacţii. Fotoactivarea electronilor din porţiunea retiniană a rodopsinei determină izomerizarea instantanee (într-o perioadă de timp de ordinul trilionimilor de secundă) a *cis*-retinalului în *trans*-retinal. Situsurile active ale *trans*-retinalului nu se mai potrivesc cu cele ale scotopsinei, ceea ce duce la obţinerea unei forme parţial scindate a combinaţiei dintre scotopsină şi *trans*-retinal, cunoscută sub numele de *batorodopsină*. Batorodopsina, extrem de instabilă, se transformă în câteva nanosecunde în *lumirodopsină* din care rezultă în câteva microsecunde *metarodopsina I*, apoi, într-o milisecundă, *metarodopsina II*. Metarodopsina II este, de asemenea, instabilă şi, în câteva secunde, se descompune în *scotopsină* şi *trans-retinal*. Metarodopsina II (numită şi „rodopsină activată") este cea care produce modificări electrice în bastonaşe, soldate cu apariţia potenţialului de receptor (Guyton, 1997).

Resinteza 11-*cis*-retinalului constă în reconvertirea *trans*-retinalului sub acţiunea unei retinal-izomeraze. 11-cis-retinalul odată resintetizat se recombină cu scotopsina formând rodopsina care poate fi redescompusă de lumină. *Trans*-retinalul poate fi convertit şi în *trans*-retinol, care este vitamina A. Apoi, *trans*-retinolul este izomerizat la *cis*-retinol care la rândul lui este convertit la *cis*-retinal. Astfel, vitamina A prezentă atât în citoplasma bastonaşelor cât şi în stratul pigmentar al retinei constituie o sursă pentru sinteza *de novo* a *cis*-retinalului. Pe de altă parte, când în retină există un exces de retinal, acesta este convertit în vitamina A, scăzând cantitatea de pigment fotosensibil retinian.

2. *Activarea fosfodiesterazei şi închiderea canalelor de Na^+*

Metarodopsina II iniţiază cea de-a doua etapă a procesului de transducţie: închiderea canalelor de Na^+ cu scăderea conductanţei pentru Na^+ a membranei segmentului extern. Procesul se desfăşoară în următoarea succesiune de reacţii: metarodopsina II activează proteina *transducina*, o moleculă de metarodopsină II activând circa 500 molecule de transducină, iar fiecare moleculă de transducină activează circa 500 molecule de *cGMP fosfodiesterază*. Cascada de reacţii continuă cu hidroliza rapidă a circa 10^5 molecule de cGMP la 5'GMP. Scăderea concentraţiei de cGMP are ca efect închiderea canalelor de Na^+.

3. *Excitarea celulelor cu bastonaşe*

Închiderea canalelor de Na^+ are ca afect hiperpolarizarea membranei şi nu depolarizarea ei. Astfel, *potenţialul de receptor al bastonaşelor este de hiperpolarizare, nu de depolarizare*. În condiţii de repaus, potenţialul de membrană al celulelor cu bastonaşe este de aproximativ –40 mV. Potenţialul de membrană realizat la nivel de intensitate maximă a luminii este de –70 până la –80 mV, valoare apropiată de potenţialul de echilibru transmembranar al K^+.

Proprietăţile potenţialului de receptor al celulelor fotosensibile

Hiperpolarizarea provizorie se realizează în aproximativ 0,3 secunde de la contactul luminii cu pigmentul fotosensibil în celulele cu bastonaşe şi durează peste o secundă. În celulele cu conuri, hiperpolarizarea se realizează de patru ori mai repede. Chiar dacă imaginea rămâne fixată pe retină doar o milionime de secundă, senzaţia de vedere durează peste o secundă. Amplitudinea potenţialului de receptor este logaritm din intensitatea luminii. Această relaţie permite ochiului să-şi mărească considerabil scala discriminării luminoase.

Scanned with OKEN Scanner

Vederea fotoptică

Substanţele fotosensibile din conuri sunt asemănătoare chimic cu cele din bastonaşe. Fragmentul retinal este acelaşi, diferând doar proteina, care are altă structură şi este denumită *fotopsină* (sau *conopsină*, după unii autori). În conuri există trei substanţe chimice fotosensibile: fotopsina sensibilă la albastru, fotopsina sensibilă la roşu şi fotopsina sensibilă la verde. Fiecare con conţine câte unul dintre aceşti pigmenţi. Fiecare pigment prezintă câte un maxim de absorbţie pentru anumite valori ale lungimii de undă: albastru la 445 nm, roşu la 570 nm şi verde la 535 nm. Curba de absorbţie pentru rodopsina din bastonaşe prezintă un vârf la 505 nm.

Mecanismul tricromic de percepţie a culorilor

Perceperea diferitelor nuanţe de culori se bazează pe amestecul în diferite combinaţii al celor trei radiaţii monocromatice de bază: albastru, roşu şi verde. Spectrul de absorbţie al fiecărui con este identic cu al pigmentului fotosensibil din conul respectiv, deosebindu-se conuri pentru albastru, conuri pentru verde şi conuri pentru roşu. Din fig. 3.32 se constată că o radiaţie monocromatică portocalie cu λ = 580 nm stimulează conurile roşii în procent de 99% din stimularea realizată de unda optimă, în timp ce aceeaşi radiaţie stimulează conurile pentru verde numai în procent de 42% iar conurile pentru albastru nu sunt stimulate. Astfel, proporţia de stimulare a celor trei tipuri de conuri este: 99:42:0. Această proporţie este percepută de sistemul nervos ca nuanţă de portocaliu. O radiaţie luminoasă monocromatică albastră cu λ = 450 nm stimulează conurile roşii la o valoare de 0%, conurile verzi la valoarea de 0%, iar conurile albastre 97%. Această proporţie de 0:0:97 este interpretată de sistemul nervos ca albastru. Proporţia de 83:83:0 este interpretată drept galben, iar proporţia 31:67:36, drept verde (Guyton, 1996).

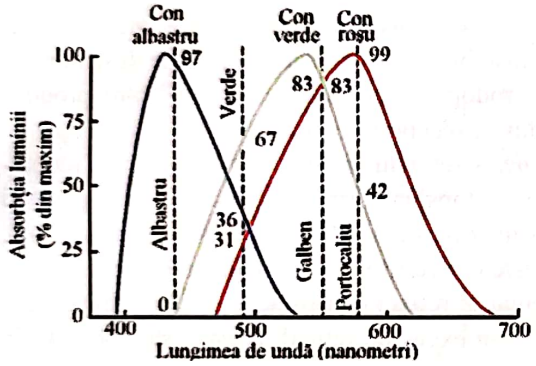


Figura 3.32. Efectul stimulator al unor radiaţii luminoase cu diferite lungimi de undă (albastru, verde, galben şi portocaliu) asupra conurilor retiniene

Nuanţa de alb rezultă din stimularea aproape egală a celor trei tipuri de conuri, albul fiind o combinaţie a tuturor tipurilor de lungimi de undă, sau a celor trei culori de bază: albastru, verde şi roşu.

Lipsa unuia sau a tuturor pigmenţilor determină anomalii ale vederii colorate. Lipsa conurilor pentru roşu determină *protanopia*, a celor pentru verde – *deuteranopia*, iar a celor pentru albastru – *tritanopia*. Tulburările de vedere a culorilor se numesc *discromatopsii*. Imposibilitatea distingerii culorii roşu se numeşte daltonism. Lipsa totală a vederii cromatice se numeşte *acromatopsie*. Leziuni ale scoarţei cerebrale pot conduce la imposibilitatea distingerii culorilor chiar în condiţiile prezenţei fotoreceptorilor, ceea ce este cunoscut sub numele de *agnozie cromatică*.

Adaptarea la întuneric şi lumină

Şederea îndelungată în lumină determină descompunerea unui procent ridicat din substanţele fotoreceptoare din conuri şi bastonaşe (cu *cis*-retinal) în *trans*-retinal şi proteina corespunzătoare: scotopsină şi, respectiv, fotopsină. *Trans*-retinalul format este convertit la vitamina A. În acest fel, concentraţiile în pigmenţi sunt reduse, iar sensibilitatea ochiului la lumină scade, ceea ce este cunoscut sub numele de *adaptare la lumină*. În cazul şederii îndelungate la întuneric, *trans*-retinalul este izomerizat la *cis*-retinal care se combină cu proteinele corespunzătoare, opsina şi fotopsina, formând o cantitate mai mare de pigmenţi fotosensibili. O parte din vitamina A este convertită la retinal crescând disponibilul acestei substanţe. Rezultatul este creşterea sensibilităţii retinei la lumină, ceea ce este cunoscut sub numele de *adaptare la întuneric*. Conurile se adaptează de patru ori mai rapid decât bastonaşele. Adaptarea bastonaşelor se prelungeşte minute sau chiar ore, sensibilitatea lor crescând de până la 500 000 de ori.

Funcţia nervoasă a retinei

Circuitul neuronal al retinei

Principalele tipuri de celule nervoase prezentate în figura 3.29 sunt următoarele:

Scanned with OKEN Scanner

– celulele fotoreceptoare cu conuri sau bastonaşe;
– celule orizontale ce transmit semnale de la bastonaşe şi conuri la celulele bipolare (orizontal);
– celule bipolare, ce transmit semnale de la celulele fotoreceptoare şi de la celulele orizontale la celulele amacrine sau la celulele ganglionare;
– celule amacrine, care transmit semnale de la celulele bipolare la celulele ganglionare sau celulele bipolare;
– celule ganglionare, care transmit semnale, prin nervul optic, către creier.

Transmiterea semnalelor de la celula receptoare la celula ganglionară se face pe două căi: o cale nouă din punct de vedere filogenetic, rapidă, care porneşte de la celulele cu conuri (directă) şi o cale veche filogenetic, lentă, care porneşte de la celule cu bastonaşe (indirectă).

Calea directă conţine trei neuroni: conurile, celulele bipolare şi celulele ganglionare. Calea indirectă conţine patru neuroni: bastonaşe, celule bipolare, celule amacrine şi celule ganglionare.

Neurotransmiţătorii retinieni

Terminaţiile presinaptice ale celulelor fotoreceptoare retiniene eliberează *glutamat* ca substanţă neurotransmiţătoare. Glutamatul este un transmiţător excitator (creşte conductanţa pentru Na^+) în unele celule bipolare şi inhibitor (creşte conductanţa pentru K^+) pentru alte celule. Celulele amacrine eliberează diferite tipuri de neurotransmiţători: ac. gamma-aminobutiric, glicină, dopamină, acetilcolină şi serotonină. Mediatorii chimici ai celulelor bipolare şi orizontale sunt încă necunoscuţi.

Majoritatea semnalelor din retină sunt transmise prin conducere electrotonică şi nu pe baza potenţialelor de acţiune. Conducerea electrotonică presupune formarea în citoplasma neuronală a unui curent electric şi propagarea acestuia de la punctul de excitaţie către sinapse. Singurii neuroni care transmit semnalele pe baza potenţialelor de acţiune sunt celulele ganglionare. Transmiterea electrotonică permite conducerea gradată a intensităţii semnalului. În acest fel, semnalul emis din conuri şi bastonaşe este în legătură directă cu intensitatea luminii şi nu de tip „tot sau nimic", ca în cazul potenţialului de acţiune.

Rolul celulelor orizontale

Celulele orizontale fac legătura între celulele fotoreceptoare şi celulele bipolare. Ele sunt celule inhibitoare. Prin conexiunile realizate, celulele orizontale au rolul de a împiedica răspândirea laterală a modelelor vizuale, contribuind la creşterea acuităţii vizuale.

Rolul celulelor bipolare

Există două tipuri de celule bipolare: *excitatoare* (depolarizante) şi *inhibitoare* (hiperpolarizante). Excitarea celulelor fotoreceptoare determină excitarea unor celule bipolare şi inhibiţia altora. Această relaţie de reciprocitate între celulele bipolare reprezintă un mecanism secundar de inhibiţie laterală, suplimentar faţă de mecanismul celulelor orizontale. Deoarece celulele bipolare se află în contact direct, depolarizarea şi hiperpolarizarea lor contribuie la delimitarea prin contrast a marginilor imaginii.

Rolul celulelor amacrine

Există mai multe tipuri morfologice şi funcţionale de celule amacrine, până în prezent fiind descrise 6 tipuri. În afară de apartenenţa la calea de transmitere indirectă a semnalelor de la celula receptoare la celula ganglionară, celulele amacrine încep analiza semnalelor vizuale înainte ca aceste semnale să părăsească retina.

Rolul celulelor ganglionare

Retina umană conţine aproximativ 100×10^6 celule cu bastonaşe şi aproximativ 3×10^6 celule cu conuri. Numărul celulelor ganglionare este de numai $1{,}6\times10^6$, ceea ce înseamnă că la fiecare celulă ganglionară converg circa 60 de bastonaşe şi 2 conuri. În fovee, la fiecare celulă ganglionară converg doar câteva conuri şi câteva bastonaşe, ceea ce creşte acuitatea vizuală. În regiunea centrală a foveei există numai celule subţiri cu conuri, aproximativ 35 000, şi nici un bastonaş, ceea ce constituie încă un factor de creştere a acuităţii vizuale. Sensibilitatea conurilor la lumină este de circa 300 de ori mai mare decât a bastonaşelor.

Au fost identificate trei tipuri de celule ganglionare, notate W, X şi Y, fiecare îndeplinind un anumit rol. Celulele ganglionare W reprezintă 40% din totalul celulelor ganglionare şi sunt responsabile pentru transmiterea imaginilor în mişcare precum şi pentru transmiterea imaginilor percepute de bastonaşe în condiţii de întuneric. Celulele X reprezintă 55% din totalul celulelor ganglionare şi au rol în transmiterea culorilor. Celulele Y reprezintă 5% din totalul celulelor ganglionare şi au rol în transmiterea schimbărilor rapide ale imaginilor sau a schimbărilor rapide de intensitate a luminii. Fibrele axonice ale celulelor ganglionare transmit excitaţiile prin intermediul potenţialelor de acţiune. Chiar când nu sunt excitate, ele transmit impulsuri cu o frecvenţă de 5–40 Hz.

Scanned with OKEN Scanner

Transmiterea semnalelor color către celulele ganglionare

Procesul de analiză a culorii începe încă din retină. Există celule ganglionare care sunt stimulate de către toate cele trei tipuri de conuri. Când o astfel de celulă ganglionară este stimulată, semnalul transmis este acelaşi indiferent de culoarea din spectru. Unele celule ganglionare, în schimb, sunt excitate de semnale primite de la un anumit tip de con şi inhibate de semnale primite de la alt tip de con. De exemplu, unele celule ganglionare sunt excitate de semnale sosite de la conurile roşii şi inhibate de semnale sosite de la conurile verzi. O inhibiţie reciprocă există între conurile pentru albastru, pe de o parte, şi conurile pentru roşu şi verde, pe de altă parte. Mecanismul acestei inhibiţii este următorul: conul excitant îşi exercită efectul prin intermediul neuronilor bipolari depolarizanţi în timp ce conul inhibitor acţionează printr-o celulă orizontală inhibitoare sau printr-o celulă bipolară hiperpolarizantă.

Căile optice

Axonii celulelor ganglionare retiniene se grupează în *nervul optic* (fig. 3.33). Deşi tradiţional este considerat ca un nerv cranian (perechea a II-a), nervul optic este în realitate un tract central, reprezentând o extindere a substanţei cerebrale. Într-adevăr, nervul optic este acoperit de meninge, este scăldat de lichidul

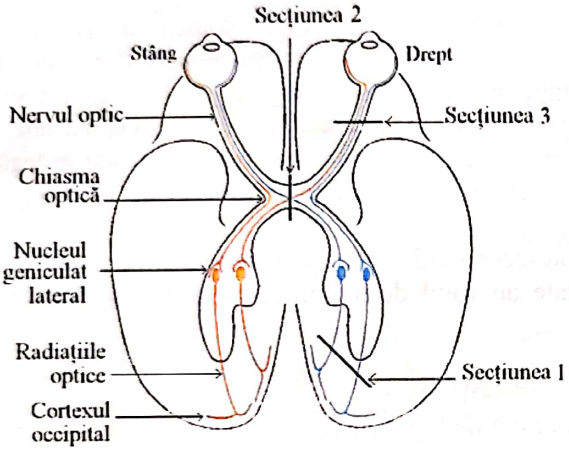


Figura 3.33. Căile optice şi proiecţia corticală a imaginilor provenite din câmpurile vizuale laterale. La speciile cu decusaţie incompletă a fibrelor nervului optic, imaginile provenite din câmpul vizual drept se proiectează pe cortexul occipital drept, iar cele provenite din zona stângă a câmpului vizual se proiectează pe cortexul occipital stâng (pentru explicaţii detaliate vezi în text).

cefalorahidian, iar fibrele sale nu sunt acoperite de neurilemă. La păsări şi mamiferele cu poziţie laterală a ochilor, toate fibrele nervului optic se încrucişează în *chiasma optică*. La om şi pisică, doar 70% din fibrele nervului optic se încrucişează şi provin din jumătatea nazală a retinei, restul de 30% provenind din jumătatea temporală. După chiasma optică, fibrele optice se continuă cu *tracturile optice* şi ajung la *nucleii geniculaţi laterali* unde fac sinapsă cu neuronii din aceşti centri. Din nucleii geniculaţi laterali pornesc *radiaţiile optice*, care se proiectează pe neuroni din scoarţa cerebrală, în *lobii occipitali*. Din tracturile optice se desprind fibre ce ajung în diferite alte arii precorticale, dintre care mai importante sunt: la *hipotalamus*, pentru secreţia fotodependentă de gonadostimuline, la *nucleii pretectali* pentru susţinerea unor mişcări reflexe şi pentru activarea reflexului pupilar fotomotor şi la *coliculul superior* pentru controlul direcţiei mişcărilor oculare rapide.

De reţinut că la speciile cu poziţie frontală a ochilor, razele luminoase care sosesc din câmpul vizual lateral, periferic, pătrund în ochiul cel mai apropiat încrucişându-se cu cele din zona opusă şi vor stimula fotoreceptorii şi celulele ganglionare din zona nazală a retinei. În ochiul opus, aceleaşi raze vor stimula retina temporală. Având în vedere că în căile optice se păstrează topografia fibrelor provenind din cele două regiuni retiniene, temporală şi nazală, se constată că o imagine provenind din câmpul vizual drept se formează pe cortexul occipital stâng şi invers. O leziune a radiaţiilor optice (secţiunea 3 din figura 3.33) va determina pierderea vederii în câmpul vizual lateral stâng. Leziunea chiasmei optice (secţiunea 2 din figură) va determina pierderea bilaterală a vederii laterale (periferice) îndepărtate (vedere în tunel). Lezarea nervului optic drept (secţiunea 1 din figură) va determina pierderea vederii ochiului drept, asemănător închiderii acestui ochi.

Rolul nucleului geniculat lateral

Nucleul geniculat lateral, localizat în talamus, are două roluri principale: 1) serveşte ca releu care transmite informaţia de la tracturile optice la cortexul occipital (fig. 3.33); 2) reglează cantitatea de informaţie către cortexul vizual (occipital).

Scanned with OKEN Scanner

În acelaşi nucleu geniculat lateral se proiectează fibre provenind de la jumătatea temporală a retinei ipsilaterale şi fibre provenind de la jumătatea nazală a retinei heterolaterale, cele două proiecţii reprezentând punctele corespunzătoare ale celor două retine. Totuşi, în nucleul geniculat lateral, semnalele provenite de la cele două retine sunt menţinute separate. Această transmisie paralelă este păstrată până la cortexul vizual. În privinţa funcţiei de „filtrare", nucleii geniculaţi primesc informaţii de la cortexul vizual şi de la ariile reticulare ale mezencefalului. Ambele structuri exercită efecte inhibitorii asupra transmisiei prin nucleul geniculat lateral.

Câmpul vizual

Câmpul vizual al unui animal este zona spaţială a cărei imagine este formată în întregime pe retina acestuia (fig. 3.34). Cu cât globii oculari sunt amplasaţi mai lateral, cu atât câmpul vizual este mai larg. Când câmpurile vizuale ale celor doi ochi se suprapun, vederea este *binoculară*; zonele de câmp vizual care nu se suprapun formează vederea *monoculară*. Vederea binoculară conferă posibilitatea observării mai profunde, aceasta fiind mai dezvoltată la animalele prădătoare. Pregătirea pentru salt implică un control precis al poziţiei, ceea ce se realizează mai bine la speciile cu ochii mai depărtaţi (fig. 3.34A). Erbivorele prezintă globii oculari amplasaţi mai lateral decât carnivorele, ceea ce lărgeşte câmpul vizual ajutând la supravegherea pentru prevenirea atacului prădătorilor (fig. 3.34B).

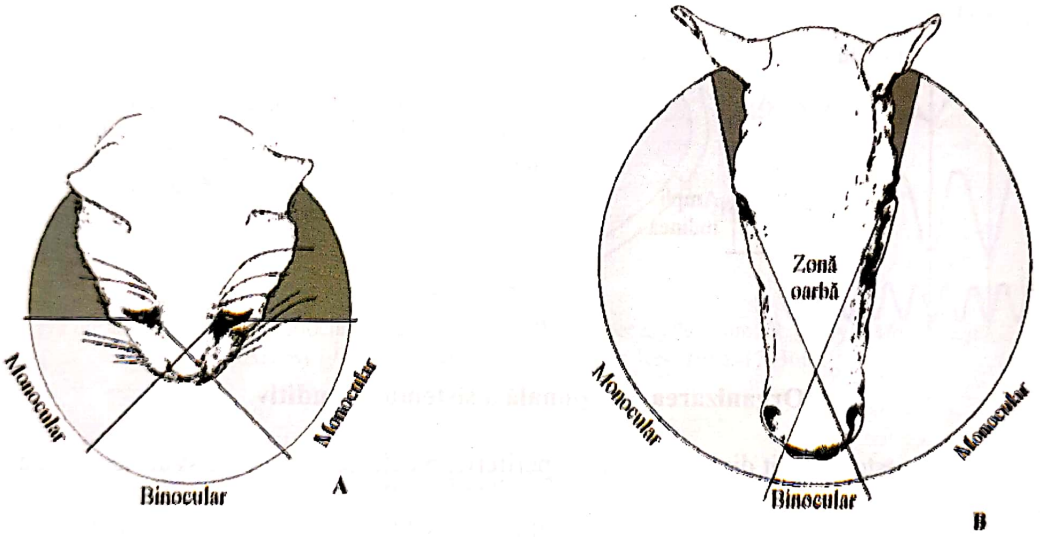


Figura 3.34 A – câmpul vizual la pisică: zona centrală binoculară largă, determinată de poziţia frontală a ochilor, permite localizarea cu precizie a pradei şi un control precis al poziţiei în vederea efectuării saltului; B – câmpul vizual la cal: amplasarea laterală a ochilor lărgeşte câmpul vizual, ceea ce permite supravegherea unui areal larg. Zona binoculară este mult mai îngustă decât la pisică.

Cortexul vizual

Cortexul vizual este subîmpărţit într-un *cortex vizual primar* (aria Brodmann 17, din lobul occipital) şi *ariile vizuale secundare 18 şi 19*. Cortexul vizual primar ocupă *aria fisurii calcarine* şi se întinde către polul occipital, pe faţa medială a fiecărei emisfere. Semnalele de la *macula lutea* şi de la *fovea centralis* se proiectează aproape de polul occipital iar semnalele mai periferice din retină se proiectează în cercuri concentrice. Aria de proiecţie a foveei este de câteva sute de ori mai mare decât aria aferentă periferiei retinei. Ariile vizuale secundare se întind anterior cortexului vizual primar. De la ariile Brodmann primare (17) şi secundare (18 şi 19) pleacă informaţii către lobul parietal şi lobul temporal, cu diferite roluri funcţionale în analiza culorilor, a formelor şi a mişcărilor.

Scanned with OKEN Scanner

SISTEMUL AUDITIV

Stimulul adecvat al receptorului auditiv

Stimulul adecvat al receptorului auditiv este reprezentat de variaţiile de presiune ale aerului din conductul auditiv extern la frecvenţe cuprinse în general între 50 şi 50 000 de cicli per secundă (Hz), în funcţie de specie. Astfel de variaţii de presiune sunt determinate de vibraţii ale corpurilor. Ele constau în alternarea regiunilor de condensare cu regiuni de rarefacţie a moleculelor unui mediu elastic (aer, de exemplu). Aceste variaţii de presiune sunt cunoscute sub numele de sunete, deşi în concepţia actuală sunetul este rezultatul stimulării receptorilor auditivi de către variaţii de presiune. Cu alte cuvinte, sunetul este *senzaţia* produsă când aceste vibraţii lovesc membrana timpanică. Înregistrarea grafică a acestor schimbări presionale asupra membranei timpanice pe unitatea de timp constituie o serie de unde (fig. 3.35). Tăria (sau intensitatea) sunetului este dată de *amplitudinea* undelor sonore, iar înălţimea sunetului este dată de *frecvenţa* undelor sonore. Tăria sunetului este obişnuit cuantificată în scala decibelică, scală care exprimă intensitatea unui sunet comparativ cu intensitatea unui sunet standard. Timbrul sunetului depinde de natura sursei emitente şi rezultă din adăugarea la frecvenţa de bază a unor sinusoide suplimentare numite *armonice*. Omul percepe unde sonore cu frecvenţa cuprinsă între 20 Hz şi 20 KHz. Limita superioară a percepţiei undelor sonore este de 12,5 KHz la şopârlă, 2,5 KHz la canar, 6,5 KHz la vrabie. Şoarecele şi şobolanul percep sunete cu frecvenţa până la 30 KHz, câinele – până la 40 KHz, pisica – până la 50 KHz, iar delfinul şi liliacul – până la 120 KHz.

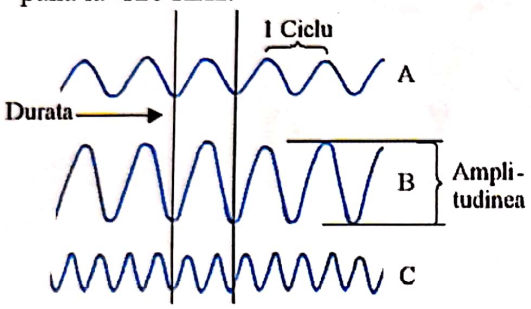


Figura 3.35. Proprietăţile undelor sonore: A – înregistrarea grafică a unui ton sonor pur; B – ton sonor cu o amplitudine mai mare decât A (mai tare), dar cu aceeaşi frecvenţă; C – ton sonor cu aceeaşi amplitudine ca A dar cu frecvenţă mai mare (mai înalt).

Organizarea funcţională a sistemului auditiv

Sistemul auditiv este alcătuit dintr-un segment periferic, o cale de conducere şi un segment de proiecţie subcortială şi corticală.

Segmentul periferic este reprezentat de pavilionul urechii, canalul auditiv, membrana timpanică, urechea mijlocie, urechea internă şi nervul cranian VIII.

Calea de conducere este repezentată de prelungirile centrale ale neuronilor din ganglionul spiral Corti, componente ale perechii a VIII-a de nervi cranieni.

Segmentul de proiecţie centrală prezintă mai multe sinapse, în nucleul cohlear, nucleul olivar superior, coliculul inferior, corpul geniculat medial şi proiecţia pe scoarţa cerebrală, în lobul temporal, aria Brodmann 41.

Sistemul de captare şi transmisie a undelor sonore în urechea externă şi urechea medie

Pavilionul urechii externe are rolul de a localiza, capta, concentra şi dirija undele sonore către conductul auditiv extern. *Conductul auditiv extern* are rolul de a conduce undele sonore la membrana timpanică, de a proteja membrana timpanică de lovituri şi de a-i menţine o temperatură şi umiditate optime.

Urechea medie este o cavitate plină cu aer şi conţine un sistem de pârghii alcătuit din trei osişoare: *ciocanul* (*malleus*), *nicovala* (*incus*) şi *scăriţa* (*stapes*), fereastra rotundă şi doi mici muşchi, *m. tensor timpani* şi *m. tensor stapedius* (fig. 3.36). Mânerul ciocanului este fixat la porţiunea centrală a membranei timpanice. Ciocanul este legat prin ligamente de o extremitate a nicovalei. Prin cealaltă extremitate, nicovala este fixată la scăriţă. Suprafaţa articulară a scăriţei este ataşată la fereastra ovală a labirintului membranos.

Scanned with OKEN Scanner

Suprafața ferestrei ovale este de circa 3 mm^2 la om, mult mai mică decât a membranei timpanice (circa 18 mm^2). Mușchii *tensor timpani* și *tensor stapedius* sunt mușchi striați lenți, cu o durată lungă a secusei. Acești mușchi acționează sinergic, influențând, în funcție de tonusul lor, mișcarea osișoarelor. *M. tensor timpani* este inervat de perechea V de nervi cranieni și se inseră pe mânerul *malleus*-ului. *M. tensor stapedius* este inervat de perechea VII de nervi cranieni și se inseră pe capul stapes-ului. Prin tubul lui Eustachio, cavitatea urechii medii este conectată la cavitatea nasofaringiană.

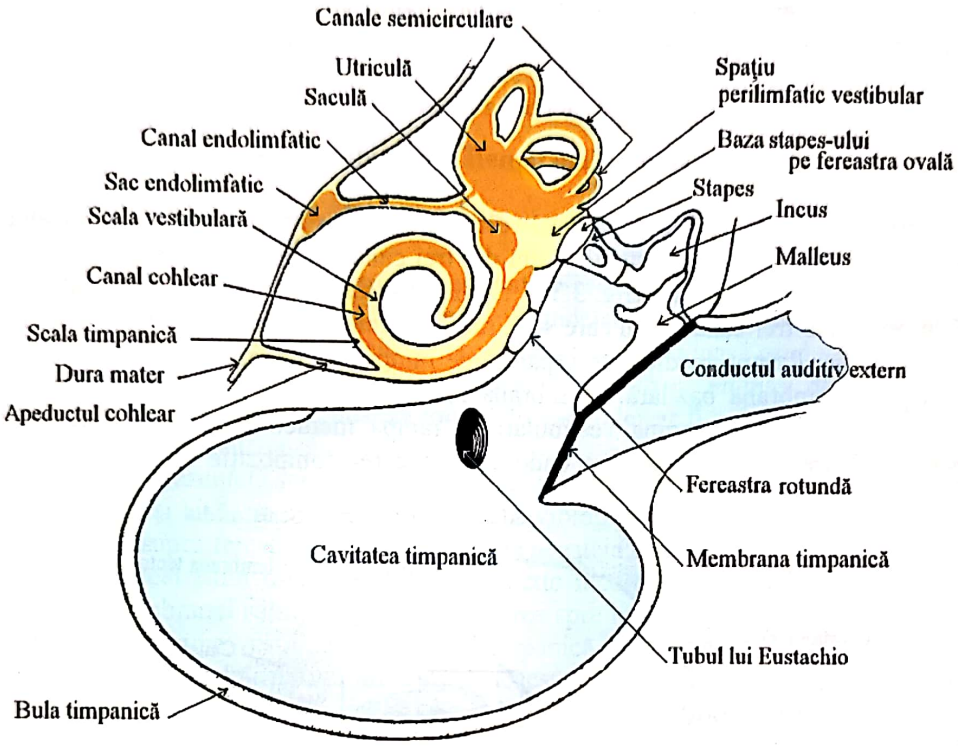


Figura 3.36. Urechea mijlocie și urechea internă (W.O. Reece, 1996, după R. Getty – *Macroscopic anatomy of the ear of the dog*. Am. J. Vet. Res. 1956, 17, 366).

Funcționarea urechii medii

Undele sonore determină vibrația membranei timpanice. Când presiunea sonoră împinge membrana timpanică spre interior, sistemul de pârghii al urechii interne împinge scărița spre fereastra ovală care la rândul ei compresează endolimfa, transmițând acesteia energia sonoră. *M. tensor timpani* menține membrana timpanică în tensiune permanentă, făcând posibilă transmiterea vibrațiilor din orice porțiune a membranei. Sistemul de pârghii al urechii medii are rolul primar de a transmite vibrațiile sonore ale aerului la mediul apos al urechii interne. Secundar, urechea medie mai are încă două roluri: 1) de a amplifica efectul presional al undelor sonore slabe; 2) de a atenua efectul presional al undelor sonore puternice. Vibrația normală a timpanului este condiționată de egalizarea presiunii pe cele două fețe ale sale. Această egalizare se realizează prin admisia periodică a aerului în urechea medie din faringe, prin tubul lui Eustachio, în timpul deglutiției.

Amplificarea undelor sonore slabe de către urechea medie

Pentru a echilibra diferența de impedanță dintre aer (impedanța = 415 ryals) și endolimfă (impedanța = $1{,}5\times10^6$ ryals), energia sonoră trebuie amplificată. Factorii care amplifică energia sonoră sunt trei: proprietățile de rezonanță ale urechilor externă și mijlocie, acțiunea de pârghie a osișoarelor urechii medii și diferența de suprafață dintre membrana timpanică și fereastra rotundă. Raportul de mărime între suprafața membranei timpanice și cea a ferestrei rotunde este de 17:1 în favoarea membranei timpanice. Acest raport face ca presiunea sonoră slabă să fie amplificată de circa 22 de ori. În absența membranei timpanice și a sistemului de osișoare, aerul ar acționa direct asupra membranei ferestrei ovale, în această situație, sensibilitatea auzului fiind inferioară cu 15–20 dB celei transmise prin urechea medie (Stoney și Jackson, 1996).

Scanned with OKEN Scanner

Atenuarea undelor sonore puternice de către urechea medie

Undele sonore puternice declanşează un reflex de atenuare constând în contracţia muşchilor *tensor stapedius* şi *tensor timpani*. Muşchiul tensor al timpanului trage mânerul ciocanului spre interior, iar muşchiul tensor al scăriţei trage scăriţa spre exterior. Acţiunile celor doi muşchi fiind opuse, întregul sistem de osişoare devine foarte rigid, astfel încât transmiterea sunetelor, mai ales a celor cu frecvenţă joasă, sub 1 000 Hz, este puternic redusă. Reflexul de atenuare scade intensitatea transmisiei sonore cu aproximativ 30–40 dB. Reflexul de atenuare se produce după o latenţă de numai 40–80 ms. Un alt rol al reflexului de atenuare este de a reduce sensibilitatea auditivă faţă de propria voce, efect produs prin semnale nervoase colaterale transmise la aceşti muşchi de către sistemul nervos central simultan cu activarea mecanismului de vocalizare.

Anatomia funcţională a urechii interne

Urechea internă conţine cohleea şi receptorul vestibular. Cohleea este sistemul de transducţie a undelor sonore în impulsuri nervoase. Cohleea este alcătuită din trei canale umplute cu lichid, răsucite în spirală în jurul unui ax numit columelă sau modiol (fig. 3.37). Numărul spirelor este de 3 la majoritatea mamiferelor, 4 la cobai şi 2,5 la om. Cele trei canale cohleare sunt rampa (scala) vestibulară şi rampa timpanică separate între ele de rampa medie. Rampa medie este separată de rampa vestibulară prin membrana Reissner şi de rampa timpanică prin membrana bazilară. Membrana Reissner este foarte subţire şi nu opune rezistenţă transmiterii undelor sonore de la rampa vestibulară la rampa medie. Membrana Reissner (denumită şi membrana vestibulară) are rolul de a separa endolimfa, a cărei compoziţie este asemănătoare lichidului

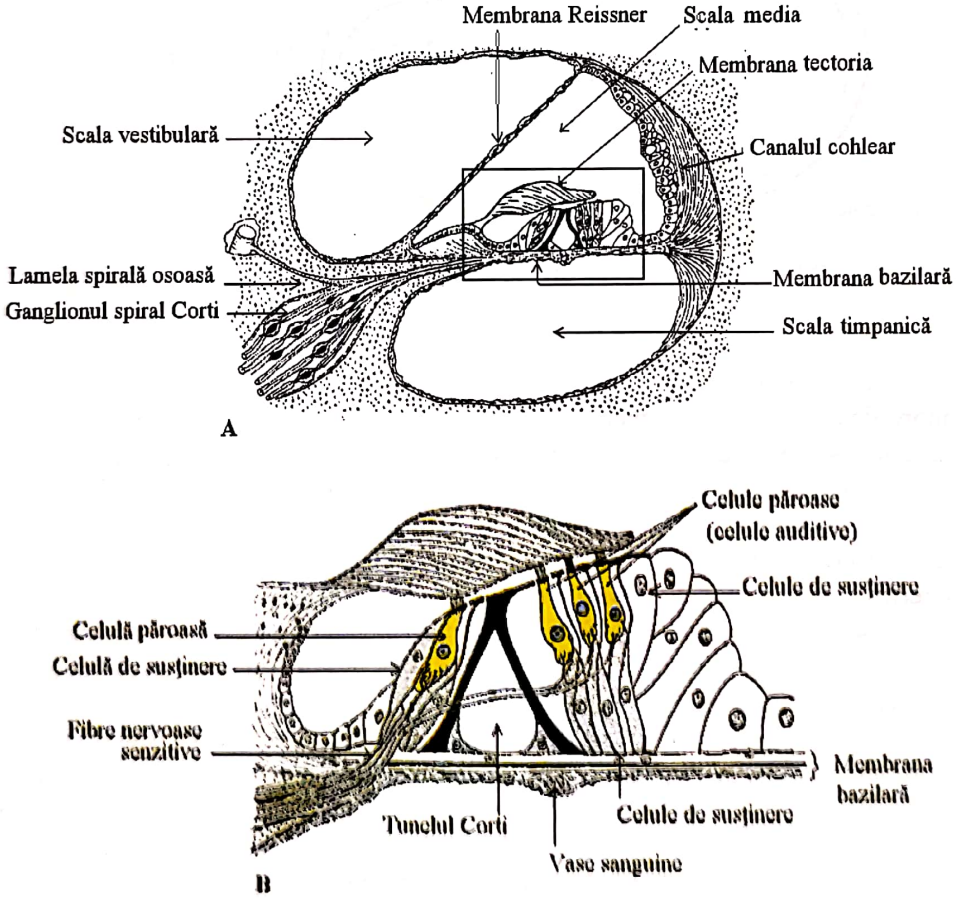


Figura 3.37. A – Secţiune transversală prin membranele şi compartimentele cohleei; B – Organul lui Corti (detaliu din A). Lichidul din scala vestibulară şi scala timpanică este perilimfă, iar lichidul din scala media este endolimfă.

Scanned with OKEN Scanner

intracelular ($K^+ > Na^+$), de perilimfă, a cărei compoziţie este asemănătoare lichidului extracelular ($Na^+ > K^+$). Pe suprafaţa membranei bazilare se află organul lui Corti, scăldat în lichidul rampei medii. Rampa timpanică şi rampa vestibulară comunică la extremităţile lor distale prin *helicotremă*. Extremitatea proximală a rampei vestibulare vine în contact cu fereastra ovală, iar extremitatea proximală a rampei timpanice vine în contact cu fereastra rotundă.

Membrana bazilară separă rampa medie de rampa timpanică şi are o structură fibroasă. Ea conţine circa 20–30 de mii de fibre bazilare care se proiectează de la modiol către peretele extern al cohleei. Aceste fibre sunt tari şi elastice, fixate cu un capăt de modiol, iar celălalt capăt este rămas liber în porţiunea laxă a membranei bazilare. Fiind tari şi libere la un capăt, fibrele membranei bazilare pot vibra întocmai ca şi corzile unei armonice. Lungimea fibrelor bazilare creşte de la 0,04 mm la baza cohleei până la 0,5 mm spre extremitatea ei distală. În schimb, diametrul fibrelor bazilare scade de la bază spre helicotremă astfel că rigiditatea lor în ansamblu scade de peste 100 de ori.

Codificarea tonalităţii undelor sonore

Fibrele bazilare scurte din apropierea ferestrei ovale vibrează la frecvenţe înalte, iar fibrele lungi de la vârful cohleei vibrează la frecvenţe joase. În acest fel, undele sonore cu frecvenţă înaltă produc vibraţia fibrelor bazilare de la baza cohleei, iar undele sonore cu frecvenţă mai joasă produc vibraţia fibrelor bazilare situate către vârful cohleei. Aceasta ar fi după Helmholtz *teoria rezonanţei* de transmitere a tonalităţii undelor sonore. Conform acestei teorii, analiza tonalităţii sunetelor ar fi o funcţie primară a cohleei, singura modalitate prin care creierul analizează această calitate.

În figura 3.38 este prezentată schema unei cohlei despiralate. Din figură nu lipseşte membrana Reissner care, fiind foarte subţire şi laxă, nu se opune transmiterii vibraţiilor endolimfei la rampa medie. Atunci când talpa scăriţei presează asupra ferestrei ovale, deformarea acesteia din urmă se transmite lichidului din rampa vestibulară. Pereţii cohleei fiind osoşi, iar lichidul practic incompresibil, presiunea endolimfei determină bombarea în afară a membranei rotunde. Când deformarea spre interiorul cohleei a ferestrei ovale este lentă, mişcarea de lichid de la rampa vestibulară la rampa timpanică se realizează prin helicotremă. Când vibraţia ferestrei ovale este rapidă, endolimfa nu are timpul necesar pentru a trece din rampa vestibulară în rampa timpanică prin helicotremă, ci unda de lichid ia o cale mai scurtă deformând membrana bazilară căreia îi imprimă o mişcare oscilatorie înainte şi înapoi. Tensiunea elastică astfel creată în fibrele membranei bazilare atunci când membrana bazilară este deformată spre fereastra rotundă iniţiază o undă care „călătoreşte" de-a lungul membranei bazilare, către helicotremă. Undele cu frecvenţă înaltă se deplasează pe o lungime mică a membranei bazilare, distanţa de deplasare crescând invers proporţional cu frecvenţa undelor, astfel că undele cu frecvenţă joasă se deplasează până la extremitatea membranei bazilare. Aceasta este *teoria undei călătoare* a transmiterii tonalităţii undelor sonore, a lui von Bekesy.

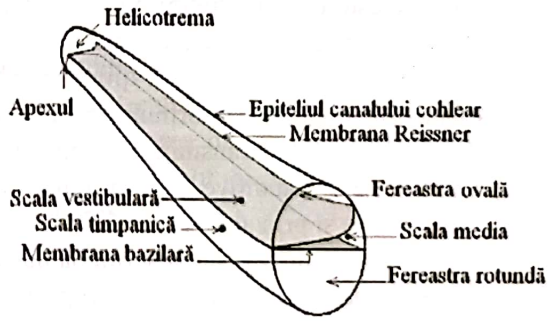


Figura 3.38. Schema cohleei despiralate. Fereastra ovală este reprezentată de semicercul superior, iar fereastra rotundă, de semicercul inferior. Scala (rampa) vestibulară comunică cu scala timpanică prin helicotremă, micul orificiu amplasat la apexul cohleei. Scala media este spaţiul delimitat de membrana bazilară şi membrana Reissner (original).

Vibraţia membranei bazilare în funcţie de frecvenţa undelor sonore

Fiecare undă sonoră determină vibraţia cu o anumită frecvenţă a endolimfei din rampa vestibulară. Unda astfel formată este relativ slabă la debut dar devine puternică atunci când ajunge la acea porţiune a membranei bazilare care prezintă o frecvenţă naturală de vibraţie egală cu cea a undei sonore. În acel punct, membrana bazilară vibrează cu mare uşurinţă şi cu amplitudine maximă, încât energia undei este complet disipată şi unda dispare. Astfel, undele cu frecvenţă mare călătoresc pe o distanţă mai mică, iar undele cu frecvenţă redusă călătoresc pe o distanţă mai mare.

Scanned with OKEN Scanner

Funcționarea organului lui Corti

Organul lui Corti este structura care conține celulele receptoare ale analizatorului auditiv. Această structură este amplasată pe suprafața membranei bazilare și are în alcătuirea sa celule receptoare auditive. Celulele receptoare auditive sunt de două tipuri, diferite structural. Un tip este cel al celulelor ciliate interne, în număr de circa 3 500 la om, cu un diametru de circa 12 μm, așezate pe un singur rând. Cel de-al doilea tip este cel al celulelor auditive ciliate externe, cu un diametru de circa 8 μm, în număr de circa 20 000, așezate pe trei rânduri. Fiecare celulă auditivă externă conține circa 100 de stereocili iar fiecare celulă auditivă internă conține circa 50 de stereocili. Baza celulelor receptoare este în contact cu terminațiile nervoase dendritice ale neuronilor senzitivi din ganglionul spiral Corti aflat în axul osos al cohleei (modiol). Axonii neuronilor din ganglionul spiral Corti împreună cu cei ai neuronilor din ganglionul vestibular Scarpa constituie nervul acusticovestibular (perechea VIII de nervi cranieni). Părțile superioare ale celulelor receptoare auditive sunt solidarizate cu lama reticulară. Această lamă este forate rigidă și se continuă cu pilierii tunelului Corti, sprijinit la rândul lui pe fibrele membranei bazilare. În acest fel, membrana bazilară, pilierii tunelului Corti și lama reticulară se deplasează ca o singură unitate. Stereocilii celulelor auditive se proiectează într-un strat de gel al membranei tectoria, membrană amplasată deasupra stereocililor, în rampa medie.

Excitarea celulelor auditive

În repaus, celulele auditive sunt polarizate. Apariția potențialului de receptor este determinată de înclinarea cililor: înclinarea stereocililor într-o anumită, direcție (către stereocilul cel mai înalt) determină depolarizarea celulele auditive, iar înclinarea în direcție opusă (către stereocilil cel mai mic) hiperpolarizează celulele auditive. Sensul înclinării stereocililor este determinat de mișcările membranei bazilare. Deplasarea „în sus" a fibrelor membranei bazilare determină ridicarea celulelor auditive, iar deplasarea „în jos" a fibrelor bazilare determină coborârea celulelor auditive. Deplasarea într-un sens sau în altul determină înclinarea într-o direcție sau în cealaltă a stereocililor prin contactul cu membrana tectoria. Astfel, celulele auditive sunt excitate ca urmare a vibrațiilor membranei bazilare. Depolarizarea celulelor auditive se face prin înclinarea fibrelor bazilare către rampa vestibulară, iar hiperpolarizarea, prin înclinarea în direcție opusă. Potențialul de receptor apărut determină apariția potențialului de acțiune în terminațiile dendritice ale neuronilor din ganglionul Corti. Neurotransmițătorul chimic posibil implicat în transmiterea impulsurilor de la celulele auditive la terminațiile dendritice postsinaptice este *glutamatul*.

Codificarea intensității sunetelor

Intensitatea sunetului este codificată în trei modalități diferite:

1) Prin creşterea amplitudinii vibrațiilor membranei bazilare crește și amplitudinea vibrațiilor celulelor auditive, iar acestea din urmă excită terminațiile nervoase cu o frecvență mai mare.

2) Creşterea amplitudinii vibrațiilor membranei bazilare determină excitarea unui număr mai mare de celule ciliate din vecinătatea porțiunii rezonate a membranei bazilare, ceea ce determină o sumare spațială a impulsurilor acestora și o transmitere a impulsurilor prin mai multe fibre nervoase dendritice.

3) Unele celule auditive sunt stimulate numai de către vibrații relativ ample, permițând sistemului nervos să evalueze și prin această modalitate sunetele mai puternice.

Analizatorul auditiv poate discrimina până la un trilion de modificări ale intensității undelor sonore. Cu alte cuvinte, senzația obținută este proporțională cu rădăcina cubică a intensității sunetului. Scala de intensități este mult comprimată de mecanismele percepției sonore din sistemul auditiv.

Exprimarea intensității sunetelor

Senzația fiziologică de intensitate a sunetului se măsoară prin intensitatea auditivă sau tăria sunetului. Pentru două sunete diferite, raportul dintre intensitățile sunetelor nu este egal cu raportul dintre senzațiile auditive. De exemplu, dintre două sunete având amândouă nivelul de 4 dB, unul cu frecvența de 50 Hz, iar celălalt cu frecvența de 1 000 Hz, primul nu dă nici o senzație de sunet, iar cel de-al doilea este bine

Scanned with OKEN Scanner

perceput. Zona de audibiliate este cuprinsă între 1 şi 120 dB, intensităţile sonore peste 120 dB provocând senzaţii dureroase, la om. Utilizarea decibelului ca unitate de măsură a intensităţii sonore este în legătură cu posibilitatea urechii umane de a percepe uşor modificări ale intensităţii sonore de ordinul decibelilor[12].

Calea de conducere şi componentele centrale ale sistemului auditiv

Fibrele axonice ale neuronilor din ganglionul spiral Corti formează perechea VIII de nervi cranieni şi intră în *nucleii cohleari dorsal* şi *ventral* din bulb (fig. 3.39). Aici, toate fibrele fac sinapsă, iar axonii neuronilor secundari din aceşti nuclei se încrucişează şi se proiectează **bilateral**. O parte din fibre se încrucişează şi se proiectează în *nucelul olivar superior* şi în *coliculul inferior contralateral*. O altă parte din fibre se proiectează în *nucleul olivar ipsilateral* şi în *coliculul inferior ipsilateral*. Astfel, neuronii din nucleul olivar superior şi din coliculul inferior primesc informaţii de la ambele urechi. Informaţia bineurală ajută la discriminarea direcţiei din care vin sunetele (Stoney şi Jackson, 1996). Axonii neuronilor din coliculul inferior ajung la *nucleul geniculat medial* din talamus, unde fac sinapsă din nou. Din nucleul geniculat medial pornesc *radiaţiile auditive* care se proiectează în *lobul temporal* al cortexului (*aria Brodmann 41*), în cortexul de asociaţie învecinat şi în aria Wernicke.

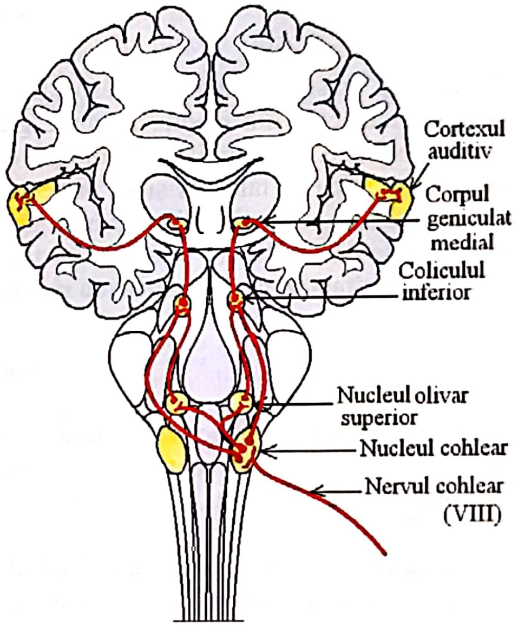


Figura 3.39. Componentele centrale ale auzului. Fibrele nervului cohlear (VIII) au origine exclusiv unilaterală şi se proiectează pe nucleul olivar superior. Axonii neuronilor secundari au proiecţie bilaterală: complexul olivar superior şi coliculul inferior. Fiecare colicul inferior primeşte *input*-uri de la ambii nuclei cohleari. Fibrele neuronilor din complexul olivar superior ascend şi se proiectează în coliculul inferior. Complexul olivar superior este prima structură care primeşte informaţii de la ambele urechi. De asemenea, fiecare colicul inferior primeşte input-uri de la ambele urechi, cu rol în localizarea direcţiei sunetelor. Informaţia este transportată mai departe la corpii geniculaţi mediali. Proiecţia corticală se realizează pe lobul temporal, aria Brodmann 41 (original).

Neuronii din fiecare nucleu precum şi cei din cortexul auditiv răspund diferenţiat, în funcţie de *frecvenţa* sunetelor. Aranjamentul ordonat al fibrelor auditive, în funcţie de frecvenţa sunetelor, aranjament ce se păstrează la toate nivelurile căii de conducere constituie organizarea de tip **tonotopic** a sistemului auditiv. La nivel de cortex auditiv, neuronii prezintă aceeaşi organizare tonotopică. O altă particularitate a proiecţiei auditive, corticale şi subcorticale, este aceea a **reprezentării multiple** a cohleei. Aceasta înseamnă că informaţiile primite de la zone diferenţiate ale membranei bazilare sunt şi proiectate pe mai multe grupuri diferite de neuroni.

[12] Belul (B), cu submultiplul său zecimal decibelul (dB), este o măsură logaritmică a intensităţii sunetului. Denumirea i-a fost dată în onoarea lui Alexander Graham Bel (1847–1922), inginer american, inventatorul telefonului. Percepţia sunetelor nu este lineară. De aceea măsurarea intensităţii sunetelor se face pe scara logaritmică. Astfel, dacă un sunet este cu 1 B (10 dB) mai puternic decât un altul, diferenţa dintre ele este de fapt de 10 ori mai mare. Un sunet mai mare cu 2 B decât un altul este de fapt de 10 × 10 = 100 ori mai puternic. Valoare 0 pe scara decibelică este setată diferit, în funcţie de care însuşire a sunetului este măsurată. Pentru măsurarea intensităţii sunetului (puterea undelor sonore per unitatea de suprafaţă), 0 decibeli este egal cu 1 picowatt/m^2; aceasta corespunde cu cea mai redusă intensitate de sunet ce poate fi percepută de o ureche normală. Pentru măsurarea presiunii sonore (presiunea exercitată de undele sonore), 0 decibeli este egal cu 20 micropascali (μPa), iar pentru măsurarea puterii sunetelor, 0 decibeli este egal cu 1 picowatt. În toate cazurile, 1 dB ≈ 0,115 neper, iar d decibeli = d(ln10)/20 neperi.

Scanned with OKEN Scanner

Percepţia frecvenţei sunetelor şi discriminarea tipurilor de sunete

În cortexul auditiv primar au fost evidenţiate până în prezent 6 hărţi *tonotopice*: sunetele cu frecvenţă ridicată excită neuronii de la capătul unei hărţi în timp ce sunetele cu frecvenţă scăzută excită neuronii de la capătul opus al hărţii. Sunetele cu frecvenţă joasă sunt proiectate anterior, iar sunetele cu frecvenţă ridicată, posterior. Numărul mare de hărţi tonotopice este determinat de numărul mare de caracteristici ale sunetelor. Cortexul auditiv realizează şi discriminarea înălţimii sunetelor. Distrugerea experimentală a cortexului auditiv la pisică duce la pierderea capacităţii de recunoaştere a unor secvenţe de tonuri.

Localizarea sunetelor

Mecanismul localizării sursei sonore este dublu, bazându-se pe originea dublă, bilaterală, a intrărilor către nucleul olivar. În primul rând, nucleul olivar superior lateral este specializat în acest sens, fiind capabil să depisteze sursa sonoră pe baza diferenţei de intensitate a sunetului care ajunge la cele două urechi. În al doilea rând, nucleul olivar superior medial este capabil să depisteze decalajul temporal dintre semnalele acustice care intră în cele două urechi.

SISTEMUL OLFACTIV

Alături de gust, olfacţia este asociată funcţiei digestive. Ambele sisteme, gustativ şi olfactiv, recepţionează molecule din mediu. În mare grad, palatabilitatea hranei se constituie pe baza combinaţiei dintre gust şi olfacţie. Deşi similare fiziologic, cele două sisteme sunt distincte anatomic. Căile de conducere ale gustului fac releu în talamus şi se proiectează în gyrus-ul postcentral alături de fibre ale sensibilităţii tactile şi de presiune provenind din regiunea gurii. Receptorii sensibilităţii olfactive, în schimb, sunt receptori de distanţă, căile de conducere olfactive nu fac releu talamic şi nu au zonă de proiecţie corticală (Jackson, 1996). Neuronii olfactivi vin în contact cu mediul extern.

Mucoasa olfactivă

Suprafaţa mucoasei olfactive variază cu specia, fiind de aproximativ 70 cm^2 la câine, de exemplu, şi doar de 5 cm^2 la om. Receptorii sensibilităţii olfactive sunt neuroni bipolari modificaţi amplasaţi în mucoasa olfactivă de pe volutele etmoidale şi septul nazal („camera olfactivă"). Densitatea receptorilor este de $1,50 \times 10^6/cm^2$. Printre celulele olfactive, mucoasa olfactivă conţine celule de susţinere în raport de 1/1,6 în favoarea celor din urmă. Polul superficial al neuronilor olfactivi formează un buton prin care se proiectează 6–12 peri sau *cili* olfactivi lungi de peste 200 µm. Cilii olfactivi sunt scăldaţi de mucusul secretat de glandele Bowman (fig. 3.38). Polul bazal al neuronilor olfactivi este filiform şi se prelungeşte cu un axon ce străbate placa cribriformă a osului etmoid ajungând la bulbul olfactiv. Neuronii ofactivi degeneraţi sunt înlocuiţi prin diferenţierea celulelor bazale.

Excitanţii olfactivi sunt molecule volatile care ajung în cavitatea nazală odată cu aerul inspirat. Caracterul calitativ şi cantitativ al excitaţiei olfactive este determinat de concentraţia şi configuraţia substanţei olfactive, solubilitatea ei în filmul glicoproteic de pe suprafaţa olfactivă, viteza, volumul şi frecvenţa inspiraţiilor.

Pragul excitabilităţii olfactive (exprimat prin numărul minim de molecule ce determină excitarea receptorilor olfactivi) diferă cu specia şi substanţa olfactivă. Pentru acidul butiric, de exemplu, acest număr este de 1×10^{10} la şobolan, $7,6 \times 10^3$ la câine şi 7×10^9 la om. Creşterea temperaturii aerului coboară pragul excitabilităţii olfactive. Pragul de concentraţie al substanţelor ce declanşează senzaţii olfactive este foarte redus comparativ cu al altor excitanţi şi diferă cu substanţa odorantă. La om, de exemplu, pragul de excitabilitate este (în mg/L de aer): 5,8 pentru eter etilic, 3,3 pentru cloroform, 0,03 pentru piridină, 0,02 pentru ulei de mentă, 9×10^{-3} pentru acid butiric, 6×10^{-3} pentru propil-mercaptan, 4×10^{-5} pentru mosc artificial şi 4×10^{-7} pentru metil mercaptan. Creşterea de 10–50 de ori a acestor concentraţii declanşează senzaţii de miros de intensităţi maximale. Depăşirea concentraţiilor maximale (a presiunilor de saturaţie) ale substanţelor odorante determină apnee, greaţă şi vomă.

Scanned with OKEN Scanner

De remarcat marea capacitate a sistemului olfactiv de a decela substanţe olfactive în concentraţii foarte mici. Această calitate este determinată de faptul că un număr impresionant de axoni ai neuronilor olfactivi primari converg pe acelaşi neuron secundar din bulbul olfactiv, raportul fiind de circa 26 000/1, ceea ce conduce la sumaţie spaţială. Acest fapt îngreunează, însă, identificarea sursei odorante.

Adaptarea receptorilor olfactivi se instalează repede, în câteva minute, până la extincţie. Deoarece adaptarea „corticală" se realizează mai rapid decât cea a receptorilor, s-a sugerat că adaptarea se realizează în SNC prin fibre centrifuge provenite din ariile olfactive corticale, fibre ce ajung la celulele din bulbul olfactiv unde realizează sinapse inhibitorii.

Sensibilitatea olfactivă variază de la un individ la altul şi chiar la acelaşi individ, de la un moment la altul: este mai mare la bărbat decât la femeie, mai mare la femeia gravidă decât la cea negravidă, mai mare la tineri decât la bătrâni. Animalele de pradă au simţul mirosului foarte dezvoltat, sunt *macroosmatice*. Omul, primatele şi unele mamifere acvatice sunt *microosmatice*. Multe mamifere acvatice sunt lipsite de simţul mirosului, fiind specii *anosmatice*.

Receptorii olfactivi

Numărul relativ mare de receptori olfactivi la mamifere face posibilă discriminarea a circa 10 000 de mirosuri. Analiza ADN-ului diferitelor mamifere a dus la constatarea că un număr de circa 1000 de gene codifică sinteza a circa 1000 de receptori olfactivi. Cunoscând că ADN-ul mamiferelor conţine circa 100 000 de gene, rezultă că un procent de 1% din genofond este implicat în funcţia olfactivă. Acest fapt relevă importanţa deosebită a funcţiei olfactive în viaţa mamiferelor. Întrucât mamiferele pot detecta un număr mai mare de mirosuri decât numărul de receptori pe care îl posedă, rezultă că fiecare moleculă odorizantă se poate lega de unul sau mai mulţi receptori.

Transducţia semnalelor în celulele olfactive

Componenta celulei olfactive răspunzătoare la stimulul chimic olfactiv este cilul. În structura membranei acestuia există *proteine de legare a substanţelor mirositoare*. Au fost emise mai multe teorii care explică mecanismul transducţiei semnalului chimic în potenţial de receptor. Una dintre aceste teorii sugerează că, în momentul când o moleculă odorantă se leagă de proteinele membranare ciliare, aceste proteine se transformă în canale ionice care se deschid şi permit influxul ionilor de Na^+, ceea ce duce la formarea potenţialului de receptor. O altă teorie susţine că în urma legării proteinelor membranare ciliare de substanţele odorante, proteinele se transformă în adevărate adenilat-ciclaze care catalizează formarea AMPc. AMPc acţionează asupra mai multor proteine membranare cu funcţie de canale ionice permiţând Na^+ să pătrundă în celulele receptoare, ceea ce duce la depolarizare. Unele molecule receptoare odorizante sunt legate de fosfolipaza C, ca unitate catalizatoare. În acest caz, produşii de hidroliză ai fosfoinozitolului sunt cei care deschid canalele ionice. În sfârşit, o teorie recentă susţine faptul că moleculele receptoare odorizante folosesc proteina G pentru iniţierea secvenţei de evenimente care au ca efect activarea adenilat ciclazei.

Substanţele olfactive trebuie să fie uşor solubile în apă pentru a pătrunde în stratul de mucus şi a veni în contact cu receptorul olfactiv. De asemenea, substanţele olfactive trebuie să fie uşor solubile şi în lipide deoarece, se pare, constituenţii lipidici ai membranei celulare resping substanţele mirositoare şi le pot îndepărta de pe receptorii proteici. Moleculele odorizante lipofile trebuie să penetreze stratul de mucus hidrofil pentru a veni în contact cu receptorii. Pentru aceasta, mucusul olfactiv pare să conţină proteine de legare a substanţei odorante (*odorant-binding proteins*). Acestea concentrează şi transferă moleculele odorante către receptor.

Nu în ultimul rând trebuie menţionat că pot fi mirosite doar acele substanţe odorante care sunt adulmecate în nări. În respiraţia liniştită, volumul de aer care trece prin „camera olfactivă" este redus, pentru creşterea acestui volum efectuându-se mişcări respiratorii ample sau mişcări respiratorii scurte şi repetate.

Calea de conducere a sensibilităţii olfactive

Axonii celulelor olfactive (ce constituie neuron 1° al căii olfactive) străbat lama ciuruită a osului etmoid grupaţi câte 20–30 în fascicule (fig. 3.40). Aceste fibre axonice ajung la glomerulii *bulbilor olfactivi* unde fac sinapsă cu dendritele neuronului 2°. În bulbul olfactiv, fibrele axonice formează un complicat plex.

Scanned with OKEN Scanner

Spre un glomerul olfactiv converg circa 26 000 celule receptoare. Bulbii olfactivi reprezintă prima pereche de nervi cranieni. Deşi arată ca nişte nervi, bulbii olfactivi sunt prelungiri de ţesut nervos de la baza creierului, fiind protejaţii de cele trei tunici: duramater, arahnoida şi piamater.

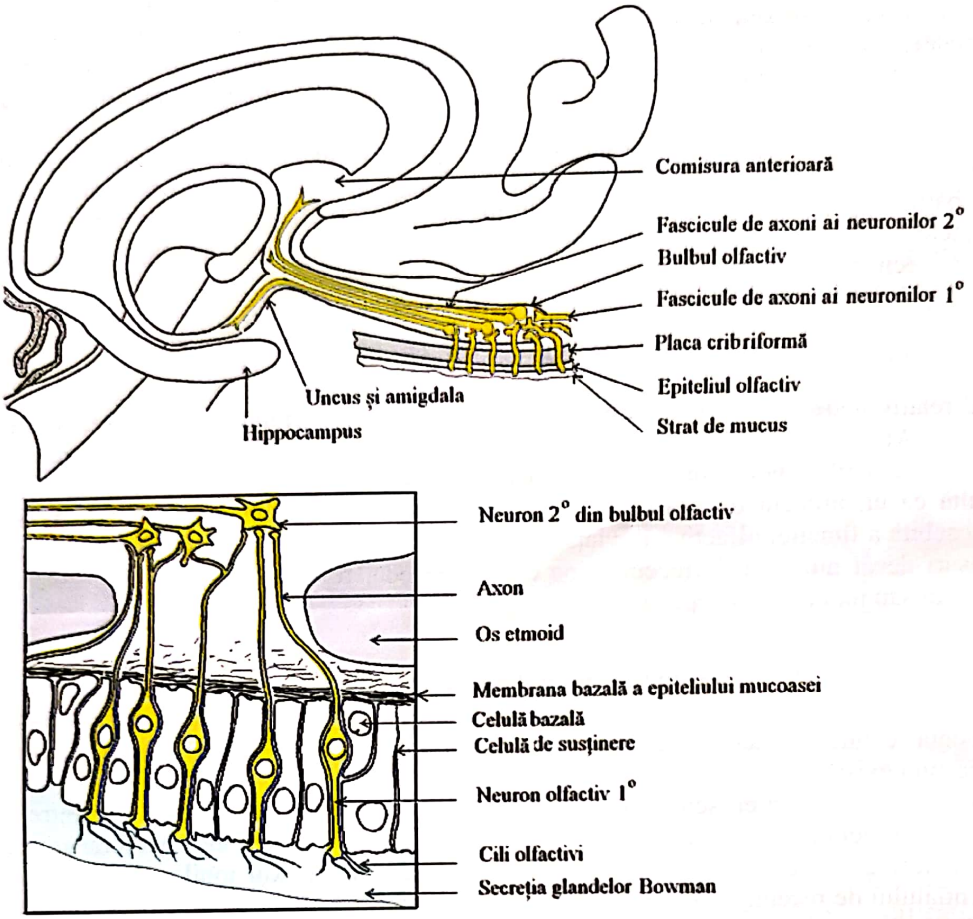


Figura 3.40. Căile olfactive (sus) şi mucoasa olfactivă (jos). Căile olfactive sunt reprezentate de prelungirile axonale ale neuronilor olfactivi 1°, sinapsa acestora cu neuronii 2° din bulbul olfactiv şi prelungirile axonice ale neuronilor 2° din bulbul olfactiv către sistemul limbic. Sistemul limbic prezintă legături cu talamusul, hipotalamusul, paleocortexul şi neocortexul olfactiv din lobul temporal. Mucoasa olfactivă conţine celule de susţinere, celule bazale şi neuronii olfactivi 1°. Se observă că fibrele axonice ale neuronilor olfactivi 1° se distribuie la mai mulţi neuroni 2°, iar un neuron 2° poate primi eferenţe de la mai mulţi neuroni 1° (desen original inspirat după S.D. Stoney şi W.J. Jackson, *Essentials of human physiology*, 1996 şi Reece, W.O., *Physiology of domestic animals*, 1996).

De la celulele bulbilor olfactivi, informaţiile sunt transmise către centrii olfactivi din *sistemul limbic*. De la sistemul limbic, unele informaţii olfactive sunt transmise la hipotalamus şi glanda hipofiză, unde stimulează secreţia unor hormoni ce controlează activitatea sexuală, apetitul, temperatura corporală şi alte funcţii. Sistemul limbic interacţionează şi cu regiuni *neocorticale* implicate în prelucrarea conştientă. Procesarea conştientă înaltă a funcţiei olfactive este mediată de *paleocortex* şi *neocortexul* înconjurător din *lobul temporal*. Cortexul olfactiv din lobul temporal este interconectat cu centri talamici şi hipotalamici. Talamusul pare a ajuta la conectarea mesajelor olfactive din sistemul limbic cu funcţiile înalte corticale. Hipotalamusul, prin reglarea activităţii hipofizei, interrelaţionează mesajele olfactive cu biochimia corporală internă, sistemul endocrin şi sistemul nervos.

Discriminarea mirosurilor

Speciile de animale de fermă pot distinge până la câteva mii de mirosuri. Pentru explicarea acestei înalte capacităţi discriminative au fost emise două ipoteze. Una dintre acestea se bazează pe capacitatea

Scanned with OKEN Scanner

receptorilor de a recunoaşte diferenţiat diferite molecule odorizante. Cealaltă ipoteză are la bază răspunsul neuronal specific. Ambele ipoteze sunt susţinute cu date experimentale. În cazul primei ipoteze se stipulează că un anumit miros este rezultatul activării specifice a unei combinaţii de celule receptoare. Răspunsul neuronal specific constă în faptul că fiecare neuron răspunde la o varietate de excitanţi odorizanţi, putând fi foarte sensibil la o anumită clasă de excitanţi odorizanţi şi mai puţin sensibil sau insensibil la o altă clasă de odorizanţi.

SISTEMUL GUSTATIV

Gustul este funcţia specială a sistemului gustativ dar la producerea senzaţiilor gustative contribuie şi olfacţia.

Receptorii gustativi

Receptorii gustativi sunt reprezentaţi de celule chemoreceptoare specializate grupate în structuri denumite *muguri gustativi*. Majoritatea mugurilor gustativi sunt repartizaţi pe suprafaţa dorsală a limbii dar sunt prezenţi şi pe palat, faringe şi laringe. Mugurii gustativi intră în structura *papilelor gustative*. Papilele gustative sunt repartizate diferenţiat pe suprafaţa dorsală a limbii. Din punct de vedere anatomic sunt descrise papile gustative circumvalate, foliate şi fungiforme (fig. 3.41). Papilele circumvalate sunt în număr de 8 – 15 şi sunt amplasate la baza limbii, ca şi papilele foliate. Papilele fungiforme sunt răspândite pe întreaga suprafaţă dorsală a limbii.

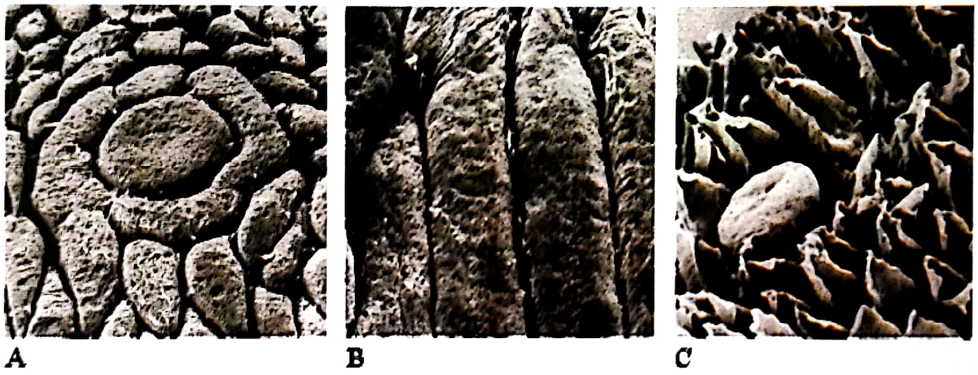


Figura 3.41. Papile gustative. A – papilă circumvalată; B – papile foliate; C – papilă fungiformă (preluare după S.D. Stoney şi W.D. Jackson – *Essentials of human physiology*, 1996).

Mugurii gustativi au un diametru în jur de 30 μm şi o lungime de circa 60 μm. În structura unui mugure gustativ intră 5–18 celule gustative, celule de susţinere şi celule bazale. Celulele epiteliale din vecinătate înlocuiesc prin diviziuni ecuaţionale, continuu, celulele gustative. Celulele gustative situate către suprafaţa mugurelui gustativ delimitează un orificiu denumit *por gustativ*. Din polul apical al fiecărei celule gustative pornesc numeroşi *microvili* sau *peri gustativi*. Polul bazal al fiecărei celule gustative este în contact cu terminaţii neuronale senzitive. Fiecare mugure gustativ este inervat de circa 50 fibre nervoase senzitive, iar fiecare fibră senzitivă primeşte input-uri de la circa 5 muguri gustativi (ceea ce diferă foarte mult de sistemul de inervare al altor receptori).

Specificitatea mugurilor gustativi. Gusturile de bază

Aceeaşi celulă receptoare gustativă poate fi stimulată de doi, trei, patru sau mai mulţi excitanţi gustativi (fig. 3.42). Sensibilitatea ei, în schimb, este maximă pentru o anumită categorie de stimuli gustativi. Specializarea receptorilor pentru un singur stimul gustativ este un caz particular.

Scanned with OKEN Scanner

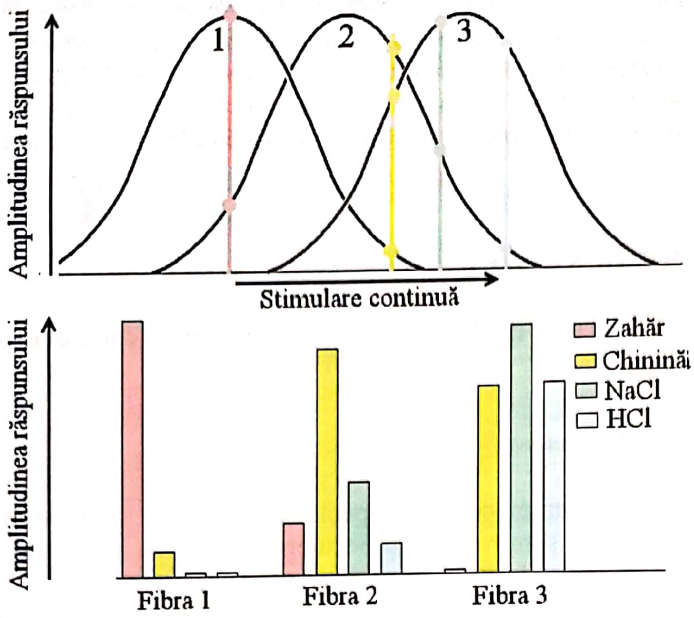


Figura 3.42. Formarea potențialelor de receptor în celulele gustative. Celulele gustative răspund la acțiunea mai multor substanțe sapide. Celula 1 răspunde la acțiunea zahărului și a chininei. Celula 2 răspunde la acțiunea zahărului, a chininei, NaCl și HCl. Celula 3 răspunde la acțiunea chininei, NaCl și HCl. Faptul că receptorii gustativi răspund la acțiunea mai multor substanțe sapide sugerează că discriminarea diferitelor gusturi (sărat, dulce, amar, acru) nu se realizează în receptori. Frecvența descărcărilor de potențial diferă, însă, de la un receptor la altul.

Mugurii gustativi prezintă o oarecare specificitate în recepționarea excitațiilor gustative. Excitațiile gustative de sărat și dulce sunt percepute, în principal, de mugurii gustativi de pe marginile anterioare ale limbii. Substanțele acre stimulează mugurii gustativi de pe marginile laterale ale limbii, iar substanțele amare stimu-leză de mugurii gustativi de la baza limbii și de pe suprafața palatului moale. Discriminarea finală a gusturilor se realizează în sistemul nervos pe baza informațiilor provenite de la diferite grupuri de receptori. Acest fenomen, de răspuns bazat pe colectarea informațiilor provenite de la diferite grupuri de receptori poartă numele de răspuns „populațional" (Stoney și Jackson, 1996). Marea varietate de senzații gustative rezultă din combinația celor patru gusturi de bază: dulce, sărat, acru și amar.

Formarea potențialului de receptor în celulele gustative

Contactul unei substanțe sapide cu suprafața polarizată a celulei gustative determină, prin legarea de molecule proteice membranare, deschiderea canalelor de sodiu. Canalele ionice de sodiu odată deschise permit pătrunderea ionilor de sodiu care vor depolariza celula. Din mugurii gustativi de vițel a fost izolată o glicoproteină cu 30% glucide (GM = 17 kD) receptoare pentru amar și o proteină bogată în lizină (cu GM = 150 kD) receptoare pentru dulce.

Pragul pentru gust

Pentru fiecare substanță sapidă există un prag de percepție, adică o concentrație minimă necesară pentru a genera senzații gustative liminale. Valoarea concentrației prag a diferitelor substanțe sapide diferă în funcție de substanță dar și în funcție de topografia zonelor gustative pe care substanțele sapide au fost aplicate.

Factorii care influențează pragul gustativ sunt numeroși. În general, intensitatea senzației gustative este proporțională cu suprafața pe care a fost aplicată substanța sapidă, adică cu numărul de papile gustative stimulate. Maximul de sensibilitate gustativă este prezentat la o temperatură a soluțiilor de 30 – 40°C. Senzația de foame scade pragul pentru dulce și sărat în timp ce pragul pentru acru și amar are tendința să crească. Lumina crește sensibilitatea gustativă, iar întunericul o diminuă. Scăderea concentrației oxigenului în aerul inspirat reduce sensibilitatea pentru dulce. În sfârșit, unele substanțe toxice și diferite stări patologice cresc pragul sensibilității gustative. Pragul sensibilității gustative umane pentru diferite substanțe este următorul (în μM): acid clorhidric – 100, clorură de sodiu – 2 000, stricnină hidroclorică – 1,6, glucoză – 80 000, sucroză – 10 000, zaharină – 23 (Stoney, 1996).

Scanned with OKEN Scanner

Calea de conducere a excitaţiilor gustative

De la mugurii gustativi, excitaţiile sunt conduse pe calea mai multor nervi senzitivi (fig. 3.43). Impulsurile de pe primele două treimi anterioare ale suprafeţei limbii iau calea nervului *coarda timpanului*, fiind prelungiri ale neuronilor din ganglionul otic. Impulsurile gustative de pe treimea posterioară a limbii sunt conduse pe calea *nervului glosofaringian* (IX), fiind prelungiri ale neuronilor din ganglionii Andersch şi Ehrennritter. Impulsurile gustative de la baza limbii, faringe, palatul moale, epiglotă şi cartilajele aritenoide sunt conduse pe calea *nervului vag* (X). Toate aceste fibre se termină în neuronii 2° ai nucleului tractusului solitar din bulb. Axonii neuronilor 2° traversează linia mediană, se alătură fibrelor lemniscului medial şi se termină în *talamus* alături de fibrele ce conduc excitaţiile de tact, durere şi temperatură. Axonii neuronilor 3° din talamus se proiectează pe scoarţa cerebrală, într-o regiune laterală a *gyrus*-ului *post-central*, în apropierea sau chiar suprapunându-se pe aria de proiecţie somestezică a limbii şi gurii.

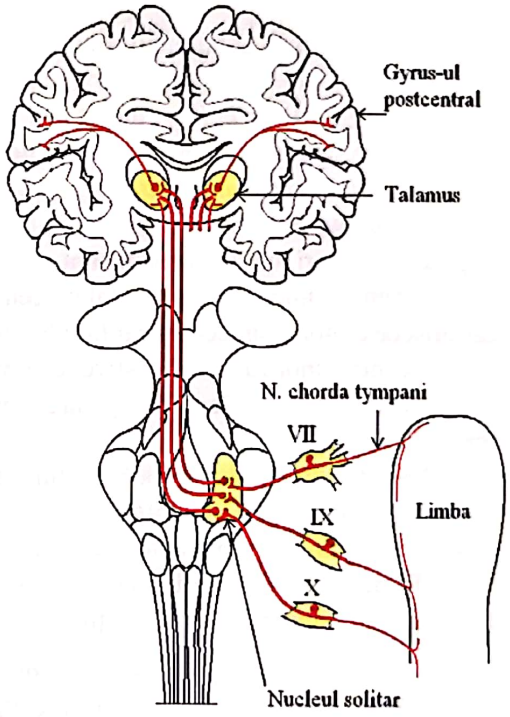


Figura 3.43. Căile de conducere şi proiecţia centrală a sensibilităţii gustative. Excitaţiile gustative sunt recepţionate de terminaţiile senzitive a trei perechi de nervi cranieni: intermediofacial (VII), glosofaringian (IX) şi vag (X). Aceste excitaţii sunt conduse la nucleul solidar din bulb (2°). Prelungirile neuronilor solidari bulbari se încrucişează cu cele din partea opusă şi se îndreaptă către talamus unde fac sinapsă cu neuronul 3° al căii gustative. De la talamus, stimulii sunt proiectaţi pe neuronii gyrusului postcentral din cortexul parietal (redesenat şi modificat după W.J. Jackson, *Brain function* în *Essentials of human physiology*, 1996).

TRUNCHIUL CEREBRAL

Trunchiul cerebral este alcătuit din următoarele formaţiuni anatomice:

A. mielencefal: bulb rahidian;
B. metencefal: puntea lui Varolio;
C. mezencefal: pedunculii cerebrali, tuberculii cvadrigemeni;
D. diencefal: hipofiză, hipotalamus, subtalamus, talamus şi epitalamus.

FUNCŢIILE BULBULUI RAHIDIAN

Bulbul rahidian îndeplineşte funcţie de centru reflex şi funcţie de conducere.

Pentru îndeplinirea **funcţiei de centru reflex**, bulbul rahidian conţine nuclei echivalenţi ai substanţei cenuşii din măduva spinării şi nuclei proprii. Nucleii echivalenţi sunt motori şi senzitivi. Nucleii echivalenţi motori sunt reprezentaţi de:

Scanned with OKEN Scanner

– *nucleul nervului hipoglos* (XII);
– *nucleul ambiguu*, al nervilor glosofaringian (IX), vag (X) şi accesoriu (XI).

Nucleii echivalenţi senzitivi sunt reprezentaţi de:
– *nucleul solitar* la care se termină fibrele senzitive ale nervilor intermediar Wrisberg (VII-bis), vag (X) şi glosofaringian IX);
– *nucleul senzitiv al trigemenului* (V) pentru fibrele senzitive ale acestui nerv;
– *nucleii vestibulari*, la care sosesc fibre ale nervului vestibular (VIII);
– *nucleii cohleari*, la care sosesc fibre senzitive ale nervului acusticovestibular.

Nucleii echivalenţi vegetativi sunt:
– *nucleul salivar* posterior, de la care pleacă fibre secretomotorii prin nervul glosofaringian (IX) la glandele parotide;
– *nucleul dorsal al vagului*, de la care pornesc fibre visceromotorii la cord, pulmoni şi organe abdominale.

Nucleii proprii ai bulbului sunt reprezentaţi de:
– *nucleii Goll şi Burdach*, care conţin neuronii 1° ai căii senzitive proprioceptive;
– *nucleul olivar bulbar*, ataşat căii extrapiramidale şi care constituie originea fasciculului olivo-spinal şi locul unde se termină fibrele care vin de la cerebel, corpii striaţi, nucleul roşu etc.;
– *substanţa reticulară bulbară*.

În calitate de centru nervos, bulbul rahidian participă la reglarea principalelor funcţii vegetative. Centrii vegetativi bulbari mai importanţi sunt:
– centrii unor funcţii vitale: centri respiratori dorsal şi ventral, centri cardiaci (un centru cardioaccelerator şi un centru cardioinhibitor), centri vasomotori;
– centrii unor funcţii digestive: centrul salivar posterior, centrul deglutiţiei;
– centrii unor reflexe de apărare: centrul strănutului, centrul tusei, centrul vomei precum şi centri ai tonusului muscular.

Funcţia de conducere a bulbului rahidian este realizată prin fasciculele care străbat bulbul venind de la măduvă spre etajele superioare ale encefalului sau în sens invers, venind direct de la nervii cranieni, sau care pornesc din bulb spre măduvă sau etajele superioare ale encefalului.

Reflexele prin care bulbul rahidian participă la reglarea diferitelor funcţii sunt prezentate în cadrul fiziologiei sistemelor de care aparţin.

FUNCŢIILE PUNŢII LUI VAROLIO

Ca şi celelalte segmente ale trunchiului cerebral, puntea îndeplineşte o funcţie de centru reflex şi o funcţie de conducere.

Funcţia de centru reflex este îndeplinită de nucleii punţii. Puntea lui Varolio prezintă nuclei echivalenţi celor medulari şi nuclei proprii. Nucleii echivalenţi pontini sunt reprezentaţi de:
– *nucleul de origine al nervului trigemen* (nucleul ramurii motorii a trigemenului, care corespunde nucleului masticator, şi nucleul ramurii senzitive a acestuia);
– *nucleul de origine al nervului oculomotor extern* (VI)
– *nucleii de origine ai nervului facial* (VII, VII bis)
– *nucleii nervului acusticovestibular* (VIII).

Ca formaţiuni proprii cenuşii, puntea prezintă *oliva protuberanţială* şi *substanţa reticulată protuberanţială*.

Principalele reflexe ale căror centri se găsesc în punte sunt: reflexul lacrimal, reflexul cornean de clipire, reflexul auditiv de clipire, reflexul auditivooculogir, reflexul salivar, reflexul de masticaţie şi reflexul de supt. Reflexele prin care puntea participă la reglarea diferitelor funcţii sunt descrise în cadrul fiziologiei sistemelor de care aparţin.

Funcţia de conducere este îndeplinită de numeroase fibre nervoase care străbat puntea venind din diferite direcţii.

Scanned with OKEN Scanner

FUNCȚIILE DIENCEFALULUI

Diencefalul sau *creierul intermediar* este porțiunea de trunchi cerebral aflată în jurul ventriculului al III-lea. În alcătuirea diencefalului intră **talamusul, hipotalamusul, hipofiza, metatalamusul** și **epitalamusul**.

FUNCȚIILE TALAMUSULUI

Talamusul este centrul de integrare a întregii sensibilități a organismului, extero- și interoceptive, cu excepția celei olfactive. Talamusul reprezintă o stație de control a tuturor excitațiilor de origine extrinsecă sau intrinsecă. Toate căile aferente trec prin talamus și fac sinapsă cu neuronii talamici înainte de a ajunge la scoarța cerebrală. La talamus ajung direct impulsurile sensibilității specifice (tactilă, gustativă, vizuală, acustică) și indirect impulsurile sensibilității olfactive (care ajung întâi în hipotalamus). **În talamus se formează primele senzații de natură psihică**. Este vorba de stări emoționale cu caracter general cum ar fi teama, dezgustul, mânia, bucuria, anxietatea, plăcerea, durerea și voluptatea (Kolb, 1974). Prin intermediul conexiunilor dintre talamus și nucleul roșu, aceste stări emoționale se exteriorizează sub forma unor fenomene motorii reflexe. La câine, agitarea cozii este un semn al bucuriei în timp ce prezentarea dinților este asociată cu furia. Apărarea și fuga sunt, de asemenea, manifestări motorii ale unor stări emoționale generate în talamus. Leziuni ale talamusului determină pierderea sensibilității legate de tact, temperatură, gust, tulburarea somnului, paralizii și abolirea unor reflexe.

FUNCȚIILE HIPOTALAMUSULUI

Hipotalamusul este cel mai important coordonator al funcțiilor vegetative precum și al unor reacții legate de instincte sau de anumite stări emoționale. Hipotalamusul coordonează activitatea unor sisteme atât pe cale nervoasă, prin intermediul nervilor simpatici și parasimpatici, cât și pe cale umorală, prin intermediul hormonilor hipofizotropi pe care îi secretă (vezi *Sistemul endocrin*). Centrii nervoși hipotalamici țin sub controlul lor reglarea stării somn-veghe, termoreglarea, metabolismul apei, aportul de hrană, presiunea arterială, secreția sudorală, o parte a motilității digestive și funcția sexuală.

Reglarea stării de somn-veghe. Hipotalamusul intervine în reglarea stării de somn-veghe prin intermediul sistemului reticular ascendent. În stare de veghe, hipotalamusul întreține tonusul scoarței cerebrale prin excitații interoceptive, proprioceptive și exteroceptive care vin de la diferiți analizatori. Înlăturarea acestor excitații scade tonusul scoarței cerebrale, favorizând instalarea inhibiției corticale și a somnului.

Termoreglarea. Hipotalamusul anterior conține un centru termolitic, care are rolul de a se opune tendințelor de creștere a temperaturii peste limitele normale ale corpului, prin vasodilatație, sudorație și polipnee. În hipotalamusul posterior se află un centru termogenic, care se opune tendințelor de scădere a temperaturii sub limitele normale ale corpului prin vasoconstricție, piloerecție și frisoane. Centrii termoreglatori sunt stimulați pe cale reflexă.

Metabolismul apei. Hipotalamusul conține un *centru al setei*, stimulat de creșterile de presiune osmotică ale plasmei sanguine și ale lichidului interstițial care îl scaldă. Creșterea peste limitele normale a presiunii osmotice a plasmei sanguine determină excitarea acestui centru simultan cu apariția senzației de sete, ceea ce va duce la ingestia de apă și scăderea diurezei prin secreția de hormon antidiuretic. Ingestia de apă și scăderea diurezei vor contribui la restabilirea presiunii osmotice normale a plasmei sanguine. Lezarea acestui centru determină eliminarea exagerată de apă pe cale renală, concomitent cu o senzație arzătoare de sete (diabet insipid).

Aportul de hrană. Hipotalamusul conține un *centru al foamei*, a cărui stimulare determină senzația de foame și, respectiv, ingestia de hrană. Distrugerea centrului foamei determină anorexie. De asemenea, hipotalamusul conține și un centru al sațietății, a cărui stimulare determină apariția senzației de sațietate. Distrugerea centrului sațietății determină foame permanentă în condițiile ingestiei continue de hrană, conducând la obezitate.

Scanned with OKEN Scanner

Funcţia sexuală. Hipotalamusul conţine centri nervoşi care au sub controlul lor dezvoltarea caracterelor sexuale primare şi secundare. Aceşti centri dirijează secreţia hormonală gonadotropă a lobului anterior al hipofizei, secreţie care controlează dezvoltarea caracterelor sexuale. Aceşti centri influenţează funcţiile sexuale şi pe cale nervoasă directă. Scoarţa cerebrală influenţează funcţiile sexuale prin legăturile sale cu hipotalamusul.

FUNCŢIILE HIPOFIZEI

Fiind glandă endocrină, funcţiile hipofizei sunt prezentate în cadrul *Sistemului endocrin.*

FUNCŢIILE METATALAMUSULUI

Metatalamusul este alcătuit din *corpii geniculaţi interni* şi *corpii geniculaţi externi*. Corpii geniculaţi externi sunt o staţie pe calea sensibilităţii optice: în ei se termină fasciculele optice şi din ei pornesc radiaţiile optice. Corpii geniculaţi interni reprezintă o staţie pe calea sensibilităţii acustice.

FUNCŢIILE EPITALAMUSULUI

Epitalamusul corespunde în principal *glandei pineale*, funcţiile sale fiind prezentate în cadrul *Sistemului endocrin.*

SISTEMUL NERVOS VEGETATIV

Sistemul nervos vegetativ (SNV) este acea parte a sistemului nervos care în general nu se află sub controlul scoarţei cerebrale, fiind denumit din acest motiv *sistem nervos autonom*. SNV reglează activitatea sistemelor de organe.

ORGANIZAREA GENERALĂ A SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

SNV este alcătuit dintr-o porţiune centrală şi o porţiune periferică. Porţiunea centrală se află în nevrax (punte, bulb rahidian şi de-a lungul măduvei spinării) şi este reprezentată de centri nervoşi şi căi nervoase. Porţiunea periferică se află în afara nevraxului şi este reprezentată de ganglioni nervoşi şi fibre nervoase senzitive sau motorii ce intră în alcătuirea diferiţilor nervi. La centrii nervoşi sosesc aferenţe senzitive vegetative periferice de la diferiţi receptori. De la centrii nervoşi pornesc fibre motorii ce părăsesc nevraxul. Fibrele motorii vegetative ce părăsesc nevraxul nu se termină direct pe organele efectoare ca în cazul sistemului motor somatic. Aceste fibre motorii periferice ale SNV fac sinapsă cu neuroni din ganglionii aflaţi la extremitatea traseului lor, fiind denumite fibre *preganglionare*. Prelungirile axonice ale neuronilor ganglionari constituie *fibrele postganglionare*. Fibrele postganglionare sunt cele care se termină în organele efectoare. Spre deosebire de neuronii motori ai sistemului nervos somatic, care inervează muşchii scheletici, neuronii motori ai SNV inervează muşchii netezi, muşchiul cardiac şi unele glande. Transmiterea informaţiei de la fibrele preganglionare la neuronii ganglionari ca şi de la fibrele postganglionare la celulele ţintă se face prin sinapse mediate chimic. Fibrele axonice postganglionare sunt obişnuit amielinice, ceea ce constituie încă o deosebire faţă de sistemului motor somatic, ale cărui fibre sunt mielinice (fig. 3.44).

Scanned with OKEN Scanner

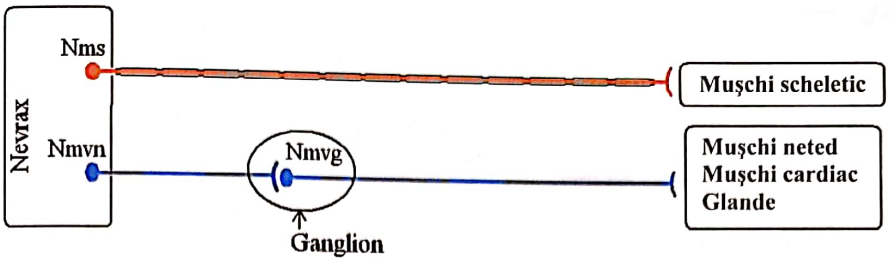


Figura 3.44. Diferențe privind modul de organizare între sistemul motor somatic (în roșu) și cel motor vegetativ (în albastru). Prelungirile axonice ale neuronilor motori somatici (Nms) centrali se termină direct în organul efector: mușchiul scheletic. Prelungirile axonice ale neuronilor motori vegetativi nevraxiali (Nmvn) se termină în neuronii motori vegetativi ganglionari, extranevraxiali, constituind fibrele preganglionare. Prelungirile axonice ale neuronilor motori vegetativi ganglionari (Nmvg) constituie fibrele postganglionare ce se termină pe organele efectoare: mușchi netezi, cord, glande.

Ca și arcurile reflexe somatice, arcurile reflexe vegetative prezintă un receptor, o cale senzitivă și un centru nervos cu una sau mai multe sinapse în SNC, și o cale motorie. Calea motorie prezintă fibrele axonice pre- și postganglionare amintite.

SUBDIVIZIUNILE SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

SNV este subdivizat pe baza poziției anatomice a neuronilor preganglionari și pe baza neurotransmițătorilor sinaptici către organele țintă dar mai ales pe baza proprietăților funcționale. Cele două subdiviziuni ale SNV sunt *sistemul nervos simpatic* și *sistemul nervos parasimpatic*, fiecare cu o componentă centrală și una periferică.

Sistemul nervos simpatic

Centrii nervoși de origine ai sistemului nervos simpatic sunt localizați în măduva toracolombară (de la T_1 la L_3), ocupând o poziție intermediară între cordoanele anterioare și cele posterioare ale măduvei spinării, individualizându-se sub forma cordoanelor intremediolaterale și prezentând o organizare metamerică (fig. 3.45, stânga). Axonii *preganglionari* ai neuronilor simpatici sunt fibre scurte și mielinizate ce părăsesc măduva spinării pe calea rădăcinilor ventrale ale nervilor spinali de la prima pereche toracică la a III-a sau a IV-a lombară. Din acest motiv, sistemul nervos simpatic mai este denumit și *sistemul toracolombar*. Acești axoni părăsesc nervii spinali prin ramura comunicantă albă ajungând în lanțul ganglionar simpatic paravertebral unde majoritatea fac sinapsă cu neuronii acestor ganglioni. Axonii neuronilor ganglionari se termină în organele efectoare viscerale sau se întorc în nervul spinal prin ramura comunicantă cenușie pentru a se distribui vaselor sanguine și glandelor sudoripare. Unele fibre axonice preganglionare trec prin lanțul ganglionar paravertebral fără a face sinapsă și ajung la neuronii ganglionilor prevertebrali, mai depărtați: ganglionii cervicali, stelat, celiac și mezenterici. Câteva fibre axonice preganglionare ajung direct la medulosuprarenală unde fac sinapsă cu neuronii rudimentari ai acestei glande. Neuronii rudimentari ai medulosuprarenalei eliberează mediatorul chimic direct în sânge, care îl transportă la toate țesuturile organismului.

Articulația sinaptică vegetativă extranevraxială are loc la distanță de organele efectoare. Aceasta permite fibrelor nervoase preganglionare să se articuleze cu un număr mare de neuroni postganglionari, ceea ce explică sfera mult mai largă de acțiune a simpaticului în comparație cu cea a parasimpaticului. Dispoziția anatomică face ca fibrele preganglionare să fie scurte, iar cele postganglioare, lungi.

Scanned with OKEN Scanner

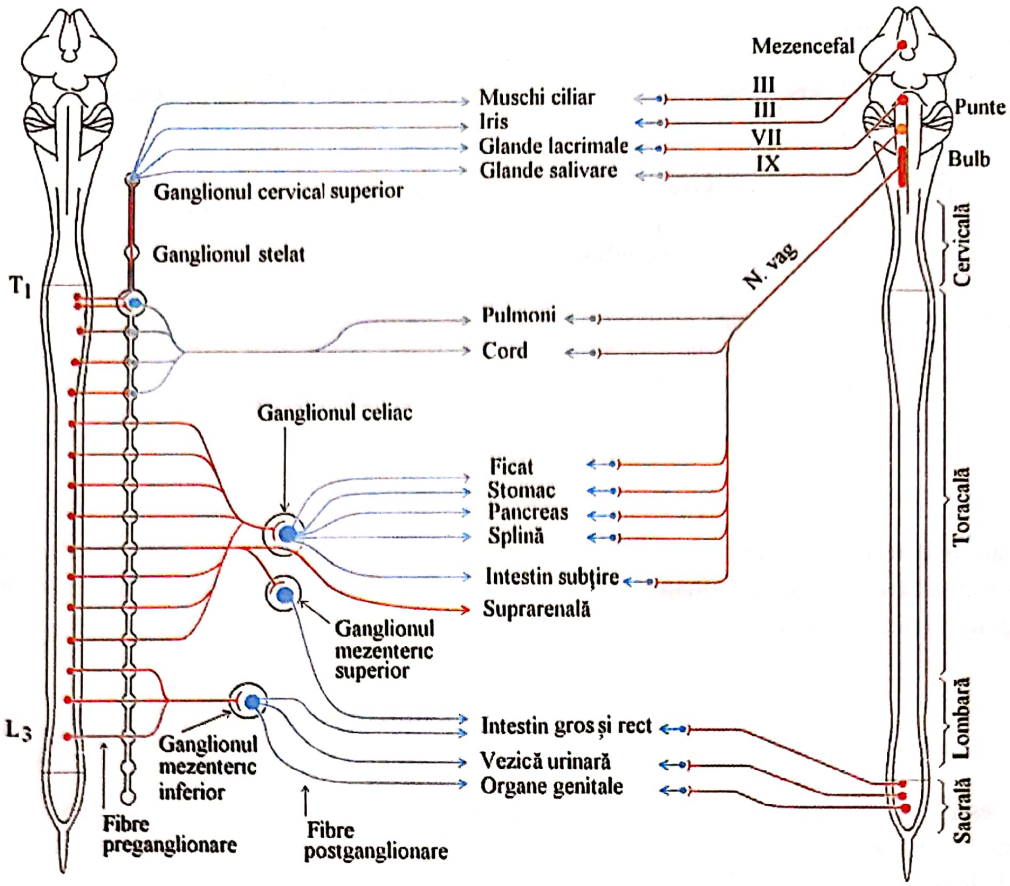


Figura 3.45. Inervația vegetativă și câteva din particularitățile acesteia. Componenta centrală a sistemului simpatic (stânga) se află în cordoanele intermediolaterale din măduva spinării, între T1 și L3. Fibrele simpatice preganglionare (în roșu) sunt scurte, iar cele postganglionare (în albastru) sunt lungi. Componenta centrală a parasimpaticului (dreapta) are dispoziție polarizată : în nuclei din bulb, punte și mezenceal, pe de o parte, și în măduva sacrală. Fibrele preganglionare parasimpatice sunt lungi, iar cele postganglionare (în verde) sunt scurte. Medulosuprarenala este inervată direct de fibre preganglionare. III – fibre ale perechii III de nervi cranieni, VII – fibre din nervul intermediofacial ; IX – fibre ale nervului glosofaringian (redesenat după J.G. Cunningham, 1992).

Sistemul nervos parasimpatic

Sistemul nervos parasimpatic prezintă în general fibre motorii preganglionare lungi şi axoni motori postganglionari scurți. Axonii preganglionari ai sistemului parasimpatic părăsesc SNC pe calea perechilor de nervi cranieni III, VII, IX şi X şi pe calea câtorva perechi de nervi spinali sacrali. Din acest motiv, sistemul parasimpatic este denumit şi sistem *craniosacral*. Axonii preganglionari fac sinapsă cu neuronii din ganglionii parasimpatici localizați în apropierea sau în interiorul organelor țintă. În tubul digestiv, neuronii ganglionari parasimpatici formează o rețea extensivă denumită *sistem nervos intrinsec*.

Centrii vegetativi de comandă ai sistemul parasimpatic sunt situați în trunchiul cerebral, constituind parasimpaticul cranian, şi în măduva sacrală, constituind parasimpaticul sacral (fig. 3.45, dreapta).

Parasimpaticul cranian este constituit din cinci nuclei:

1. *nucleul pupilar* Edinger-Westphal, aflat în mezencefal. Prelungirile motorii preganglionare ale neuronilor acestui nucleu se ataşează nervului oculomotor comun (perechea III) şi fac sinapsă cu neuronii din ganglionul oftalmic (ciliar). Fibrele postganglionare inervează fibrele musculare circulare ale irisului, determinând micşorarea pupilei (mioză), şi mușchii ciliari, realizând acomodarea cristalinului pentru vederea de aproape;

2. *nucleul lacrimal*, aflat în punte, cu neuroni ai căror axoni se asociază nervului facial prin intermediul nervului mare pietros până la ganglionul sfenopalatin unde stabilesc sinapse. Fibrele postganglionare se distribuie glandei lacrimale unde reglează secreția şi irigația acesteia (vasodilatație);

Scanned with OKEN Scanner

3. *nucleul salivar anterior*, aflat tot în punte, cu neuroni ale căror prelungiri axonice se ataşează nervului intermediar Wrisberg (ramură a facialului) până la ganglionul geniculat prin care trec fără a face sinapsă, apoi se ataşează nervului coarda timpanului şi, în sfârşit, pe traseu comun cu nervul lingual ajung la ganglionul submaxilar unde fac sinapsă. Fibrele postganglionare se distribuie glandelor submaxilară şi sublinguală;

4. *nucleul salivar posterior* din bulb, cu neuroni motori ai căror axoni se ataşează nervului glosofaringian (perechea IX) până la ganglionul otic, unde fac sinapsă. Fibrele postganglionare se ataşează nervului auriculo-temporal şi se distribuie glandei parotide;

5. *nucleul dorsal al vagului*, aflat tot în bulb, cu neuroni ale căror prelungiri axonice alcătuiesc perechea X de nervi cranieni. Acest nucleu este cel mai important element al parasimpaticului. Fibrele motorii preganglionare fac sinapsă în ganglionii situaţi în apropierea sau chiar în peretele organelor inervate ale sistemelor respirator, cardiocirculator şi digestiv, contribuind la realizarea funcţiilor acestora.

Parasimpaticul sacral este reprezentat de neuroni situaţi în măduva sacrală (S_1–S_3), fără a constitui o coloană distinctă. Fibrele preganglionare se alătură rădăcinilor ventrale ale nervilor rahidieni. Ele fac sinapsă în ganglionii intramurali ai organelor pe care le inervează. Fibrele postganglionare, scurte, se distribuie intestinului gros, sistemului excretor şi celui genital contribuind în principal la realizarea proceselor mecanice ale digestiei în intestinul gros, realizarea defecaţiei (contracţia colonului sigmoid şi relaxarea sfincterului anal intern), a micţiunii (contracţia musculaturii peretelui vezicii şi relaxarea sfincterului vezical intern) şi a copulaţiei (erecţia penisului).

Centrii vegetativi superiori de integrare şi coordonare a activităţii SNV

Integrarea şi coordonarea vegetativă se realizează în nuclei din formaţiunea reticulară, hipotalamus, sistemul limbic şi scoarţa cerebrală, nuclei care pe lângă coordonarea funcţiilor vegetative asigură şi integrarea acestora cu funcţiile de relaţie (echilibrul termic, hrănirea etc.). Delimitarea apartenenţei acestor centri la un sistem sau altul este mult mai dificilă, la nivel cortical fiind chiar imposibilă.

Formaţiunea reticulară conţine o serie de centri vitali: respiratori, vasomotori, ai tusei, ai vomei etc. Acţiunile acestor centri se exercită prin intermediul fasciculului reticulospinal ale cărui fibre fac sinapsă cu neuronii vegetativi medulari.

Hipotalamusul, considerat de Sherington cel mai important ganglion al sistemului nervos, intervine în controlul celor mai importante funcţii vegetative. Referitor la reprezentările vegetative, hipotalamusul prezintă o arie parasimpatică (numită de Hess „trofogenă"), localizată în hipotalamusul anterior, şi o arie simpatică (numită „dinamogenă") amplasată în hipotalamusul lateroposterior. Excitarea ariei parasimpatice determină bradicardie, vasodilataţie, hipersalivaţie, creşterea motilităţii gastrointestinale, micţiune etc. Excitarea ariei simpatice determină tahicardie, hipertensiune arterială, hiperglicemie, midriază, inhibiţia motricităţii şi a secreţiilor gastrointestinale.

Centrii talamo-striaţi: diferite sindroame talamice prezintă şi unele aspecte vegetative (hiperhidroză, lăcrimare) demonstrând indirect participarea acestor formaţiuni la coordonarea şi integrarea funcţiilor vegetative.

Sistemul limbic: stimularea componentelor sale (girusul cingulat, hipocamp, aria piriformă etc.) determină şi manifestări vegetative.

Cortexul cerebral integrează la cel mai înalt nivel activitatea viscerală. Numeroase cercetări sugerează existenţa unei reprezentări vegetative la nivel cortical, ariile Brodmann de referinţă fiind: aria 4 (motorie), ariile 6 şi 8 (premotorii), aria 24 şi gyrusul orbital, în special ariile 13 şi 14 (Hăulică, 1996). Prin stimulare corticală a fost obţinută mioză, sudoraţie, contracţii şi secreţie gastrică, ischemie renală, modificări ale frecvenţei respiratorii, horipilaţie, salivaţie, contracţii ale vezicii urinare etc. Ablaţia unor zone corticale generează tulburări vegetative termoreglatorii, vasomotorii etc.

Rolul sistemului nervos vegetativ central în homeostazie

SNV central asigură menţinerea homeostaziei pe trei căi principale. În primul rând, SNV central coordonează activitatea viscerelor pe cale conexiunilor cu neuronii simpatici şi parasimpatici ganglionari care controlează activitatea cordului, a muşchilor netezi şi a glandelor. În al doilea rând SNV controlează

Scanned with OKEN Scanner

comportamentele răspunzătoare de relaţiile organismlui cu mediul înconjurător. Aceste comportamente denumite „apetitive", adică satisfăcătoare de apetit se referă la ingestia de hrană (prehensiunea de hrană şi apă), excreţie (micţiune şi defecaţie) şi reproducţie (împerechere şi parturiţie). În al treilea rând, SNV controlează activitatea sistemului endocrin. Dintre componentele centrale ale SNV, hipotalamusul este centrul integrativ major al controlului homeostatic. Tehnic, hipotalamusul este componentă a sistemului limbic (Stoney şi Jackson, 1996).

Rolul sistemului nervos vegetativ periferic în homeostazie

Una dintre misiunile majore ale SNV periferic în reglarea homeostaziei este asigurarea condiţiilor interne corespunzătoare atunci când organismul este supus unor solicitări externe. În acest sens, componenta simpatică asigură condiţiile corespunzătoare organismului pentru activităţi de atac sau apărare, iar componenta parasimpatică, pentru căutarea hranei şi ingestia de hrană. Fiecare componentă vegetativă periferică conţine fibre aferente prin care se proiectează în sistemul nervos central (Stoney şi Jackson, 1996).

DUALITATEA INERVAŢIEI VEGETATIVE EFERENTE

Majoritatea organelor prezintă inervaţie vegetativă dublă: simpatică (adrenergică) şi parasimpatică (colinergică) cu efect opus una celeilalte. De exemplu, stimularea adrenergică a cordului intensifică activitatea acestuia în timp ce stimularea colinergică îi inhibă activitatea. Stimularea adrenergică dilată pupila în timp ce stimularea colinergică micşorează pupila (tabelul 3.2). Regula nu are valoare absolută întrucât antagonismul simpatic-parasimpatic nu este în unele cazuri adevărat, ci devine interstimulant sau se transformă într-un adevărat sinergism. Este cazul glandelor sudoripare şi salivare la care atât inervaţia colinergică cât şi cea adrenergică au efect stimulator.

Spre deosebire de sistemul simpatic, care se distribuie difuz la toate organele şi ţesuturile, parasimpaticul controlează teritorii viscerale mai limitate. Un exemplu îl constituie arborele vascular periferic lipsit de inervaţie parasimpatică.

O mare parte din nervii simpatici şi parasimpatici sunt nervi micşti, cu fibre motorii şi senzitive: splanchnicii, vagii, plexurile prevertebrale şi plexurile perivasculare. De asemenea, căile sensibilităţii inconştiente viscerale nu pot fi diferenţiate anatomic de cele ale sensibilităţii somatice.

MEDIATORI CHIMICI ŞI RECEPTORI AI SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

Mediatori chimici ai sistemului nervos vegetativ

Principalul neurotransmiţător în toţi ganglionii SNV (simpatici şi parasimpatici) este **acetilcolina** (fig. 3.46). În ganglionii simpatici există şi interneuroni motori care secretă *dopamină*. Fibrele postganglionare parasimpatice secretă tot *acetilcolină*. Majoritatea fibrelor simpatice postganglionare secretă *noradrenalină*. În schimb, fibrele postganglionare simpatice distribuite vaselor de sânge ale muşchilor scheletici produc vasodilataţie prin secreţia de acetilcolină, ca şi cele distribuite glandelor sudoripare la unele specii. Axonii preganglionari ce inervează medulosuprarenala eliberează acetilcolină. În schimb, neuronii vestigiali ai medulosuprarenalei sintetizează *adrenalină* şi *noradrenalină* pe care le eliberează direct în circulaţia sanguină. Acetilcolina este rapid descompusă de către acetilcolinesterază în fanta sinaptică, asigurându-se posibilitatea reinstalării potenţialului de repaus în membrana postsinaptică în vederea următoarei transmiteri sinaptice. Rapiditatea eliberării şi distrugerii acetilcolinei asigură transmiterea a câteva sute de impulsuri pe secundă. În cazul noradrenalinei, însă, simpla difuziune şi re-preluarea de către neuronul presinaptic sunt cele mai probabile căi prin care este întrerupt efectul ei pe membrana postsinaptică.

Scanned with OKEN Scanner

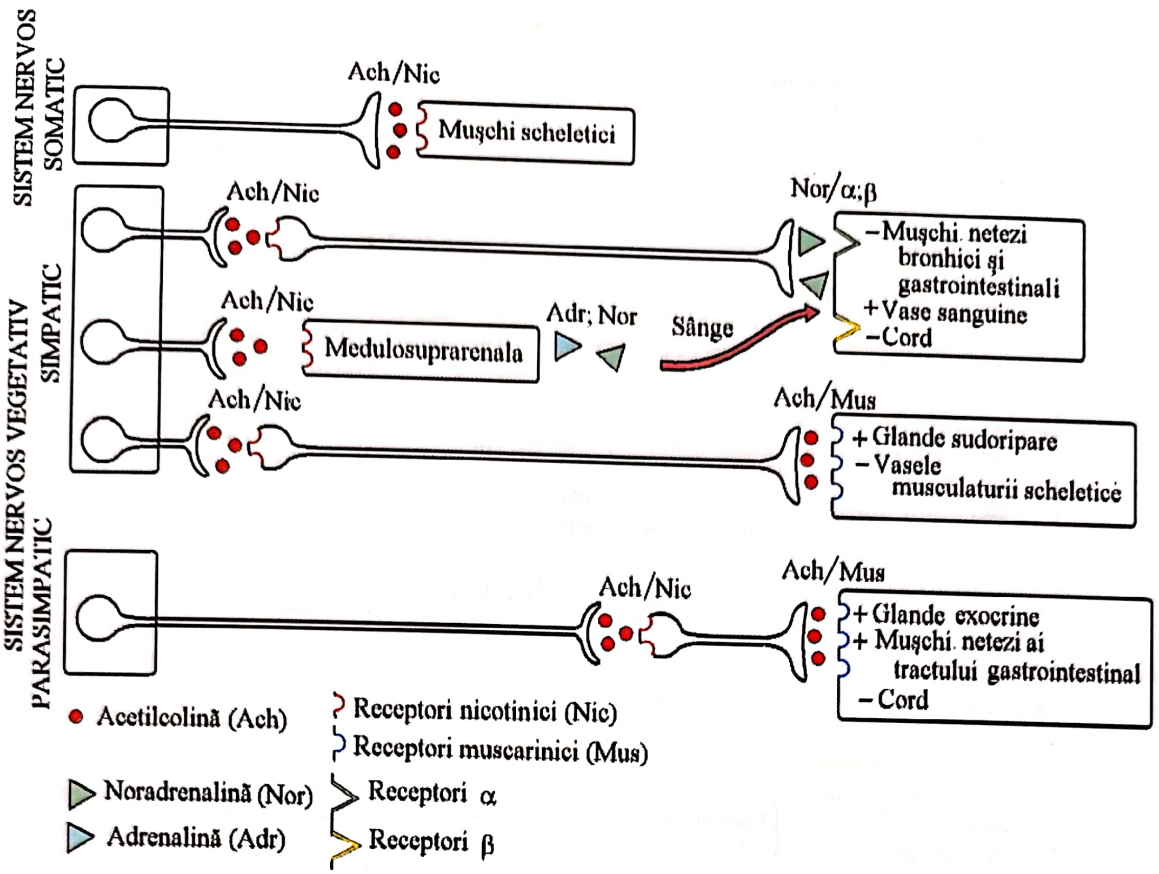


Figura 3. 46. Schema transmiterii sinaptice în sistemul nervos vegetativ comparativ cu sistemul nervos somatic, receptorii postsinaptici și efectele generale ale sistemului nervos asupra organelor efectoare. Acetilcolina stimulează receptorii postsinaptici muscarinici și nicotinici. Noradrenalina stimulează receptorii α și receptorii β. Receptorii muscarinici sunt prezenți pe membrana tuturor celulelor țintă stimulate de neuronii parasimpatici ganglionari și a celulelor țintă stimulate de către neuronii simpatici ganglionari colinergici. Receptorii nicotinici sunt prezenți pe membrana neuronilor ganglionari simpatici și parasimpatici și pe cea a joncțiunilor neuromusculare somatice (original).

Localizarea și funcțiile receptorilor pentru acetilcolină

Acetilcolina stimulează două tipuri de receptori diferiți structural și funcțional: nicotinici și muscarinici. Există mai multe tipuri de receptori muscarinici și doar două tipuri de receptori nicotinici. Astfel, receptorii muscarinici ai joncțiunii neuromusculare sunt diferiți de cei ai SNV.

Receptorii nicotinici sunt localizați pe membrana neuronilor ganglionari simpatici și a celor parasimpatici, asigurând transmiterea sinaptică la acest nivel. Denumirea de receptori nicotinici provine de la faptul că aceștia sunt stimulați de nicotină. Stimularea lor prin legarea de acetilcolină determină apariția de PPSE rapide datorită creșterii conductanței pentru Na^+ și K^+.

Receptorii muscarinici sunt localizați pe membrana celulelor glandulare, a unor neuroni (de exemplu cei ai plexurilor enterice), cord și diferiți mușchi netezi. Denumirea de receptori muscarinici provine de la faptul că aceștia sunt stimulați de muscarină, o substanță otrăvitoare extrasă din ciuperca *Amanita muscaria*. Stimularea lor de către acetilcolină determină excitarea celulelor în structura cărora intră. Receptorii muscarinici sunt prezenți și pe membrana unor neuroni ganglionari. Activarea lor determină apariția de PPSE de durată (prin scăderea IP3-mediată a conductanței pentru K^+) care cresc excitabilitatea neuronilor ganglionari pe perioade lungi de 30–50 sec (Stoney, 1996). Atropina blochează receptorii muscarinici în timp ce curara blochează receptorii nicotinici. Întregul parasimpatic își exercită acțiunea prin activarea receptorilor muscarinici (tabelul 3.2).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.2

Răspunsul organelor efectoare la stimulare vegetativă
(J.G. Cunningham, 1992, după Weiner şi Tylor)

Specificare	Stimulare colinergică	Stimulare noradrenergică	
		Receptorul	Răspunsul
Ochi:			
– musculatura radiară a irisului	–	α	Contracţie (midriază)
– sfincterul muscular al irisului.....	Contracţie (mioză)		–
– muşchiul ciliar	Contracţie pentru vederea de aproape	β	Relaxare pentru vederea la distanţă
Inimă:			
– nodulul S-A	Scăderea activităţii cordului	β_1	Intensificarea activităţii cordului
– atrii	Scăderea contractilităţii şi, obişnuit, creşterea vitezei de conducere	β_1	Creşterea contractilităţii şi a vitezei de conducere
– nodulul A-V	Scăderea vitezei de conducere; bloc A-V	β_1	Creşterea vitezei de conducere
– ventricule	–	β_2	Creşterea contractilităţii şi a vitezei de conducere
Arteriole:			
– coronare, ale muşchilor scheletici, pulmonare, viscerale abdominale, renale	Vasodilataţie	α	Vasoconstricţie
– arteriolele pielii şi mucoaselor, cerebrale, ale glandelor salivare.....	–	β_2	Vasodilataţie
		α	Vasoconstricţie
Vene sistemice	–	α	Vasoconstricţie
		β_2	Vasodilataţie
Pulmon:			
– musculatura bronhică	Contracţie	β_2	Relaxare
– glandele bronhice	Stimulare	?	Inhibiţie?
Stomac şi intestin:			
– motilitate şi tonus	Creştere	α şi β_2	Scădere (obişnuit)
– sfincter	Relaxare (obişnuit)	α	Contracţie (obişnuit)
– secreţie	Stimulare		Inhibiţie (?)
Veziculă şi ducte biliare ...	Contracţie		Relaxare
Vezica urinară:			
– muşchi detrusor	Contracţie	β	Relaxare (obişnuit)
– trigon şi sfincter	Relaxare	α	Contracţie
Ureter:			
– motilitate şi tonus	Creştere (?)	α	Creştere (obişnuit)
Uter	Variabilă(*)	α, β_2	Variabilă
Sistem reproducător mascul	Erecţie	α	Ejaculare
Piele:			
– muşchi pilomotori	–	α	Contracţie
– glande sudoripare	Secreţie generalizată	α	Secreţie localizată (**)
Capsula splenică	–	α	Contracţie
		β_2	Relaxare
Medulosuprarenala	Secreţie de adrenalină şi noradrenalină		–

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.2 (continuare)

Ficat	–	α, β_2	Glicogenoliză
Pancreas:			
– acini	Creşterea secreţiei	α	Scăderea secreţiei
– insule Langerhans	Creşterea secreţiei de insulină şi glucagon	α	Scăderea secreţiei de insulină şi glucagon
Glande salivare	Secreţie profuză, apoasă	α	Secreţie vâscoasă
		β_2	Secreţie de amilază
Glandele lacrimale	Secreţie		–
Celule juxtaglomerulare ...	–	β_1	Creşterea secreţiei de renină
Glanda pineală	–	β	Creşterea sintezei şi secreţiei de melatonină

* În funcţie de stadiul ciclului estral, nivelul estrogenilor şi al progesteronului, gestaţie şi alţi factori.
** Pe faţa palmară a mâinii la om (transpiraţie adrenergică).

Localizarea şi funcţiile receptorilor pentru catecolamine

Receptorii pentru catecolamine (adrenalină, noradrenalină şi dopamină) sunt prezenţi în ţesuturile a căror activare determină pregătirea organismului pentru situaţiile de stres (luptă, apărare): cord, musculatură netedă, glande şi neuroni enterici.

Noradrenalina şi adrenalina stimulează două tipuri de receptori, receptori **adrenergici alpha** (α) şi receptori **adrenergici beta** (β). Receptorii α şi β sunt subdivizaţi în α_1 şi α_2 şi, respectiv, β_1 şi β_2 pe baza efectului inhibitor sau stimulator al diferitelor medicamente asupra lor (Cunningham, 1992). Raportul numeric dintre cele două tipuri de receptori, α şi β, diferă pe suprafaţa diferitelor celule efectoare. *În general, receptorii β sunt mai sensibili la adrenalină, iar receptorii α sunt mai sensibili la noradrenalină.* Aceşti receptori au localizare atât sinaptică, dar şi pe structuri aneurale, cum ar fi celulele hepatice şi adipoase. Receptorii α_2 şi β_2 adrenergici, denumiţi şi **autoreceptori**, au localizare presinaptică pe terminalele neuronale postganglionare simpatice şi sunt de peste trei ori mai sensibili decât receptorii α_1 şi β_1 postsinaptici. Receptorii α_2 adrenergici, având localizare predominant presinaptică, au rol reglator (inhibitor) asupra eliberării de noradrenalină. Receptorii β_1 se găsesc în principal în miocard, iar receptorii β_2 se găsesc în principal în muşchii netezi. Activitatea lor contribuie la producerea inhibiţiei presinaptice şi la deprimarea contractilităţii intestinale şi uterine de natură adrenergică. Prin intermediul receptorilor adrenergici α şi β, catecolaminele provoacă acţiuni excitatoare sau inhibitoare asupra musculaturii netede a diferitelor organe şi asupra unor glande precum şi asupra unor procese metabolice (tabelul 3.2).

Receptorii pentru dopamină sunt denumiţi **receptori D**. Dopamina este eliberată doar de puţine fibre postganglionare simpatice cu rol în reglarea vascularizaţiei renale şi de către unii interneuroni ganglionari.

Distrugerea neuronilor sistemului autonom duce la hipersensibilitatea musculaturii netede a organului ţintă la acţiunea neurotransmiţătorilor ce acţionează pe cale sanguină. De exemplu, arteriolele pielii sunt obişnuit sub un control nervos adrenergic reflex care determină un tonus vascular. Distrugerea neuronilor preganglionari ai acestui reflex duce la vasodilataţie. Injectarea de noradrenalină în sânge determină apariţia pe zona de piele afectată a unei vasoconstricţii (hipersenzitive) dramatice. Acest fenomen se datorează cel puţin în parte unei creşteri a densităţii receptorilor α în celulele denervate.

Neuropeptide (neuromodulatori) în sistemul nervos vegetativ

Peptidele neuroactive sunt foarte răspândite în SNV: în neuronii vegetativi centrali şi cei ganglionari, în celulele cromafine din medulosuprarenală, precum şi în neuronii enterici. Multe neuropeptide au fost izolate pentru prima dată din intestin.

Printre neuropeptidele din SNV se numără: angiotensina II (din fibrele aferente viscerale), bombesina (din neuronii enterici şi fibrele aferente viscerale), colecistokinina (izolată tot din fibre aferente viscerale), dinorfina (din neuronii enterici), encefalina (izolată din neuronii ganglionari, fibrele aferente viscerale şi

Scanned with OKEN Scanner

medulosuprarenală), alanina, hormonul de eliberare a hormonului luteinizant (din neuronii ganglionari), neuropeptidul Y, neurotensina, oxitocina, somatostatinul, substanţa P şi polipeptidul intestinal vasoactiv. Stimularea medulosuprarenalei, de exemplu, determină o secreţie intensă de encefalină. Receptorii pentru neuropeptide sunt prezenţi pe celule efectoare şi pe toate structurile neuronale: pericarioni, dendrite şi terminale presinaptice. În numeroase cazuri, neuropeptidele acţionează probabil ca neuromodulatori, asigurând, pe căile mediate de proteina G, o creştere/descreştere de durată a răspunsului celular la acţiunea neurotransmiţătorilor primari. Mecanismele modulării sunt variate: modificarea afinităţii receptorilor pentru neurotransmiţători sau modificarea potenţialelor sinaptice prin închiderea sau deschiderea de canale ionice. În ambele cazuri exemplificate mai sus, mecanismul molecular este probabil cel al fosforilării receptorilor sau a canalelor ionice. În unele cazuri, cum ar fi cel al neuronilor enterici, neuropeptidele pot acţiona ca neurotransmiţători primari (Stoney şi Jackson, 1996).

FUNCŢIILE SISTEMUL NERVOS VEGETATIV

SNV îndeplineşte funcţii de reglare şi coordonare a activităţii organelor efectoare contractile şi secretoare în vederea menţinerii în limite normale a parametrilor biologici şi a adaptării organismului la condiţiile variabile impuse de mediul extern sau intern.

Acţiunea reglatoare a ortosimpaticului şi a parasimpaticului

Deşi atât sistemul parasimpatic cât şi cel simpatic au rol în menţinerea şi reglarea homeostaziei, există câteva diferenţe importante în modul lor de funcţionare.

În condiţii de stres fizic sau psihic, sistemul simpatic acţionează unitar ducând la o largă reacţie ergotropă de adaptare a organismului. Are loc o intensificare a activităţii cordului, creşterea presiunii sanguine, dilatarea pupilei, creşterea concentraţiei glucozei şi a acizilor graşi liberi din sânge. Adrenalina circulantă stimulează sinteza de hormoni glucocorticoizi şi, astfel, gluconeogeneza. Activarea complexului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal de către adrenalină constituie una din modalităţile principale de antrenare a verigii neuro-endocrino-metabolice la reacţiile ergotrope, nespecifice, de adaptare încadrate de Seyle în *sindromul general de adaptare*.

Efectul descărcărilor simpatice este de lungă durată datorită trecerii în circulaţie a adrenalinei şi noradrenalinei. Secreţia de adrenalină şi noradrenalină medulosuprarenală extinde efectul stimulării adrenergice asupra întregului organism deşi unele ţesuturi nu prezintă stimulare directă postganglionară. Sistemul simpatic exercită şi un control discret particular asupra unor organe cum ar fi musculatura dilatatoare a irisului.

În contrast, sistemul parasimpatic este mai discret în privinţa efectului asupra unor organe şi mai implicat în aspectele vegetative ale vieţii zilnice. De exemplu, stimularea colinergică asistă digestia şi absorbţia hranei prin creşterea secreţiei gastrice, a motilităţii intestinale şi relaxarea sfincterului piloric. Din acest motiv, sistemul nervos parasimpatic este denumit şi *sistem vegetativ* sau *anabolic* (Cunningham, 1992).

Reflexe vegetative

Multe funcţii vegetative sunt reglate prin mecanisme reflexe ale sistemului nervos autonom. Exemplificăm prin două din aceste reflexe: 1) reflexul depresor sanguin; 2) reflexul pupilar. 1) Creşterea presiunii sângelui peste limitele normale determină inhibiţia centrului vasoconstrictor simpatic ceea ce are ca efect scăderea presiunii sanguine la limitele normale. 2) Stimularea celulelor fotoreceptoare din retină determină pe cale reflexă parasimpatică stimularea contracţiei musculaturii circulare a irisului, ceea ce duce la micşorarea pupilei. Reglarea reflexă a diferitelor funcţii cum ar fi digestia, circulaţia, micţiunea, activitatea sexuală etc. este descrisă în detaliu în cadrul funcţiilor sistemelor respective.

Scanned with OKEN Scanner

CONTROLUL CERVICAL AL POSTURII ŞI LOCOMOŢIEI

Mişcările organismului pot fi divizate în două mari categorii. O categorie este cea a mişcărilor **voluntare**, învăţate, conştiente, mediate obişnuit de contracţia *muşchilor flexori*. Cea de a doua categorie este reprezentată de **tonusul postural**, antigravitaţional mediat obişnuit de contracţia *muşchilor extensori*. Fibrele musculare extrafusale se contractă numai în urma comenzilor sosite pe calea axonilor neuronilor motori α (vezi *Sistemul locomotor*). La rândul lor, neuronii motori α eliberează potenţialele de acţiune numai sub comanda neuronilor motori superiori. Astfel, neuronii motori α reprezintă calea nervoasă finală comună prin care encefalul iniţiază contracţia musculară extrafusală atât în cazul mişcărilor voluntare cât şi al celor antigravitaţionale.

Mişcările voluntare, calificate sau învăţate sunt datorate unui subgrup de neuroni motori superiori ce alcătuiesc *sistemul piramidal*. Iniţierea tonusului sau a mişcărilor antigravitaţionale este în responsabilitatea unor grupuri de neuroni motori superiori ce intră în alcătuirea *sistemului extrapiramidal*. Cel de al treilea subgrup de neuroni motori superiori este cel al *cerebelului*, subgrup ce corectează mişcările iniţiate de sistemele piramidal şi extrapiramidal[13] (Cunningham, 1992).

SISTEMUL PIRAMIDAL

Toţi neuronii de origine a sistemului piramidal se află în stratul V al cortexului motor cerebral. Axonii acestor neuroni alcătuiesc trei tracturi ce se termină pe grupuri de neuroni diferiţi din SNC. Denumirea acestor tracturi se face după locul de origine şi cel terminal al fibrelor componente: tractul *corticospinal*, tractul *corticobulbar* şi tractul *cortico-pontino-cerebelar*[14].

Tractul corticospinal este cel mai lung, începe în cortexul cerebral şi se termină în măduva contralaterală (fig. 3.47). Fibrele sale axonale străbat diencefalul, mezencefalul, puntea şi bulbul rahidian. La pătrunderea în măduvă, circa 90% din fibrele sale se încrucişează cu cele ale fasciculului opus, continuându-şi traseul până la contactul cu neuronii motori inferiori. Restul de 10% al fibrelor tractului piramidal coboară pe partea ipsilaterală a măduvei încrucişându-se cu cei din partea opusă la nivelul segmentelor medulare. Indiferent de nivelul la care are loc încrucişarea, fibrele tractului corticospinal se termină pe neuronii motori inferiori spinali ce comandă contracţia musculaturii corpului. Distribuirea fibrelor tractului corticospinal este influenţată filogenetic. La primate şi carnivore, axonii fasciculului corticospinal se distribuie atât neuronilor motori ai musculaturii membrelor anterioare cât şi celor ai musculaturii membrelor posterioare în timp ce la cal majoritatea axonilor acestui fascicul se distribuie membrelor anterioare.

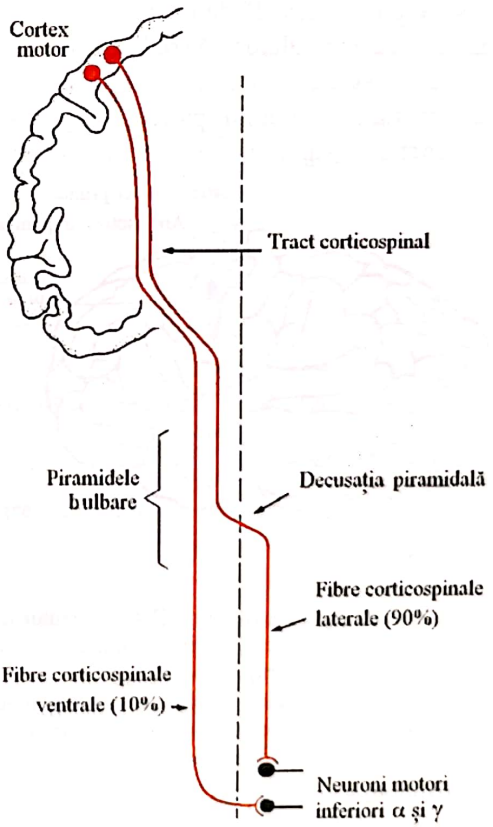


Figura 3.47. Sistemul piramidal: originea corticală şi traseul fibrelor tractului corticospinal. Majoritatea fibrelor se încrucişează cu cele ale tractului opus la nivelul decusaţiei piramidale. Restul fibrelor se încrucişează la nivelul diferitelor etaje din măduvă. Toate fibrele se termină pe neuronii motori inferiori α şi γ medulari ce comandă contracţia musculaturii trunchiului şi membrelor (original).

[13] După Stoney şi Jackson, în *Essentials of human physiology*, noţiunea de neuroni motori superiori este limitată doar la neuronii de origine ai sistemelor piramidal şi extrapiramidal, excluzând din acest grup cerebelul. Aceasta întrucât cerebelul nu influenţează direct activitatea neuronilor motori inferiori. Păstrăm, însă, punctul de vedere al lui Cunningham, fiind mai aproape de domeniul veterinar.

[14] Aceiaşi autori, Stoney şi Jackson, consideră că sistemul piramidal realizează de fapt un singur fascicul corticospinal, cu ramificaţii bulbare şi pontine, ceea ce reprezintă un punct de vedere mai simplificat.

Scanned with OKEN Scanner

Denumirea de sistem piramidal provine probabil de la faptul că, pe traseul spre măduva spinării, axonii acestor tracturi traversează o porţiune bulbară ventrală de aspect piramidal pe secţiune transversală. Axonii sistemului extrapiramidal traversează măduva spinării ocolind piramidele bulbare.

Tractul corticobulbar este alcătuit din axoni cu aceeaşi origine cu cei ai tractului corticospinal dar se termină în trunchiul cerebral, pe neuronii motori inferiori ai musculaturii capului (Cunningham, 1992). O parte din fibrele corticobulbare se termină pe neuronii de origine ai tracturilor sistemului extrapiramidal: rubrospinal, vestibulospinal şi reticulospinal (Stoney, 1996).

Tractul cortico-pontino-cerebelar îşi are originea tot în cortexul cerebral, coboară în trunchiul cerebral până în punte unde fibrele sale fac sinapsă cu cel de-al doilea neuron motor. Axonii celui de-al doilea neuron motor se încrucişează cu cei din partea opusă şi se dirijează spre cortexul cerebelar. Neuronii acestui sistem sunt singurii care nu influenţează direct activitatea neuronilor motori. Rolul acestui sistem este de a informa cerebelul despre mişcările comandate de către cortexul cerebral, astfel încât, dacă acestea nu corespund cu cele intenţionate, cerebelul să efectueze corecturile necesare.

Repartizarea corticală a celulelor de origine ale tracturilor sistemului piramidal

Toţi axonii sistemului piramidal îşi au originea în celule aflate în stratul V cortical, dar nu toate regiunile corticale conţin celule ale sistemului piramidal. Celulele sistemului piramidal sunt localizate în *cortexul motor* (zona motorie) din lobul parietal, *aria Brodmann 4*. La om, zona motorie este localizată rostral faţă de sulcusul central fiind denumită din acest motiv şi *gyrusul precentral*. Densitatea neuronilor motori corticali este proporţională cu complexitatea mişcărilor comandate, iar pentru fiecare grup muscular există o zonă corticală de control motor. Limitele precise ale zonei motorii sunt incomplet cunoscute pentru majoritatea animalelor. Axonii tractului piramidal provin şi din celule localizate în alte zone corticale: *cortexul premotor*, zonă situată imediat rostral faţă de cortexul motor, şi *aria motorie suplimentară* situată pe faţa medială a lobului parietal (fig. 3.48). Dezvoltarea zonei motorii este influenţată de dezvoltarea filogenetică. Numărul neuronilor motori destinaţi controlului unui grup muscular este proporţional cu complexitatea mişcărilor efectuate şi nu cu mărimea grupului muscular. Astfel, la maimuţa păianjen, aria corticală care comandă mişcările cozii este foarte dezvoltată în timp ce la porcul mistreţ este mai dezvoltată aria neuronilor aferenţi musculaturii botului. La iepure şi alte rozătoare, aria motorie aferentă muşchilor masticatori este cea mai dezvoltată. La om, o mare suprafaţă a zonei motorii este destinată comenzilor musculaturii faciale şi a membrelor superioare, specializate în vorbire şi, respectiv, prehensiune.

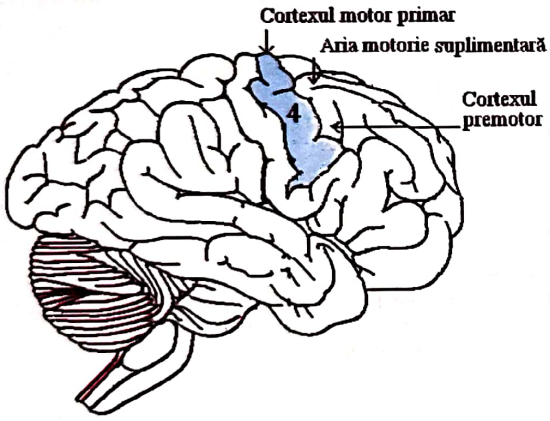


Figura 3.48. Reprezentarea corticală a cortexului motor: zona cortexului motor ocupă aria Brodmann 4 a lobului parietal (zona în albastru), numită şi gyrusul precentral. Neuroni motori de origine ai tractului priramidal se află şi în aria motorie suplimentară precum şi în cortexul premotor (original).

Sistemul piramidal iniţiază comenzile motorii pentru efectuarea *mişcărilor voluntare*, *fine*, *învăţate*, în special cele produse prin contracţia muşchilor distali. Nu se cunosc încă interacţiunile dintre diferite arii motorii corticale înainte de emiterea comenzilor motorii către axonii tractului piramidal. Se pare că, înainte ca scoarţa cerebrală să trimită comenzile motorii către neuronii inferiori, trebuie întocmit un plan motor de acţiune. Un astfel de plan ar trebui să selecţioneze muşchii care trebuie să se contracte pentru realizarea mişcării intenţionate. Cortexul premotor şi cortexul motor suplimentar joacă un rol important în generarea unui astfel de plan, probabil în legătură cu ganglionii bazali. Cortexul posterior senzitiv are rol şi în asigurarea informaţiilor privitoare la corectarea erorilor de mişcare, alături de cerebel. Aceste interconexiuni complexe dintre diferitele porţiuni ale cortexului cerebral conduc în final la formarea potenţialului de acţiune către tracturile corticospinale sau corticopontine până la neuronii inferiori. O copie a comenzii motorii este trimisă la cerebel *via* tractul cortico-ponto-cerebelar.

Scanned with OKEN Scanner

Controlul piramidal al neuronilor motori inferiori

Sistemul piramidal influenţează activitatea ambelor categorii de neuroni motori inferiori: α şi γ (vezi *Sistemul locomotor*). Neuronii motori superiori acţionează asupra α şi γ neuronilor motori inferiori de obicei prin intermediul unor neuroni mici situaţi în imediata lor vecinătate. La primate au fost puse în evidenţă şi legături monosinaptice directe între cele două tipuri de neuroni: superiori şi inferiori.

Coactivarea neuronilor motori α şi β

Activarea simultană a neuronilor motori α şi γ este cunoscută sub numele de *coactivare*. Rolul coactivării simultane este încă insuficient cunoscut. Un rol probabil al coactivării este scurtarea fibrelor musculare intrafusale paralel cu scurtarea fibrelor extrafusale. Prin scurtare, fusul muscular îşi menţine aceeaşi sensibilitate la întinderea musculară indiferent de lungimea totală a muşchiului. Coactivarea ar avea rol şi în corectarea intensităţii contracţiei fibrelor extrafusale, idee care nu este acceptată de toţi fiziologii. În acest rol, coactivarea neuronilor motori γ conduce la apariţia de potenţiale postsinaptice excitatorii (PPSE) suplimentare pe neuronii α, pe calea buclei γ (vezi *Fiziologia fusului muscular*) dacă stimularea iniţială pe calea tractului piramidal a α–neuronilor nu reuşeşte să realizeze intensitatea dorită a contracţiei fibrelor extrafusale. Dacă stimularea iniţială a unităţii motorii a α-neuronilor extrafusali nu este suficientă pentru a cauza contracţia dorită, coactivarea neuronilor motori γ determină scurtarea fibrelor intrafusale. Aceasta va conduce la creşterea PPSE pe neuronii motori α, pe calea buclei γ. În acest fel, contracţia realizată a fibrelor extrafusale este egală cu cea intenţionată. Acest mecanism intră în funcţiune în cazul în care forţa de rezistenţă, opusă contracţiei, a fost subestimată de către cortexul cerebral. Coactivarea neuronilor motori inferiori γ contribuie şi la inhibarea muşchilor antagonişti pe calea potenţialelor postsinaptice inhibitorii, dar pare mai probabil că aceasta este realizată direct de către sistemul neuronal piramidal pe calea interneuronilor inhibitori.

SISTEMUL EXTRAPIRAMIDAL

Cu excepţia tracturilor corticospinale piramidale care îşi au originea în scoarţa cerebrală, toate celelalte tracturi care influenţează activitatea neuronilor motori inferiori spinali îşi au originea în trunchiul cerebral. Aceste tracturi constituie *sistemul extrapiramidal*. Sistemul extrapiramidal prezintă patru mari tracturi axonale ce influenţează neuronii motori inferiori spinali. Denumirea acestora se face ca şi pentru celelalte tracturi din SNC, pe baza numelui locului de origine şi a celui terminal: *reticulospinal, vestibulospinal, tectospinal* şi *rubrospinal* (fig. 3.49). Axonii care alcătuiesc tracturile reticulospinal, vestibulospinal şi tectospinal se grupează şi ocupă o zonă comună, în unele tratate de specialitate fiind considerate ca un singur fascicul.

Rolul sistemului extrapiramidal

Sistemul extrapiramidal are rolul de a menţine tonusul muscular antigravitaţional postural subconştient. Acest tonus este prezentat de muşchii extensori şi are rolul de a se opune forţei gravitaţionale de atracţie a corpului spre pământ. Cele două sisteme, piramidal şi extrapiramidal, lucrează împreună, mişcările voluntare iniţiate de sistemul piramidal implicând ajustările posturale ale sistemului extrapiramidal. Cea mai mare parte a coordonării între cele două categorii de neuroni motori superiori este realizată de cerebel. În cele ce urmează va fi descrisă funcţia fiecărui tract extrapiramidal în parte pentru ilustrarea modului în care acesta contribuie la funcţia generală de realizare a tonusului antigravitaţional.

Scanned with OKEN Scanner

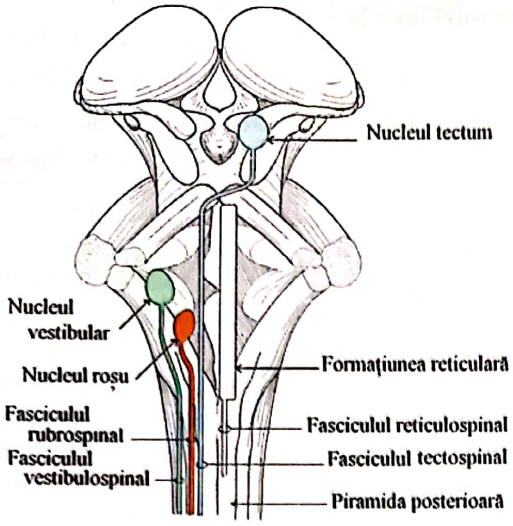


Figura 3.49. Nucleii de origine şi fasciculele sistemului extrapiramidal (original).

Tracturile reticulospinal, vestibulospinal şi tectospinal

Tractul reticulospinal îşi are originea în sistemul reticular ascendent din bulbul rahidian şi punte. Fibrele acestui tract se termină pe sau lângă neuronii inferiori γ muscoizi (de aspectul unor tufe de muşchi de pădure) aferenţi musculaturii extensoare proximale. Sistemul reticular ascendent, denumit şi formaţiunea reticulară, este un complex de neuroni ce, anatomic, reprezintă o prelungire a măduvei spinării în trunchiul cerebral. Formaţiunea reticulară conţine un număr de nuclei diferiţi funcţional. Unii dintre aceşti nuclei sunt cei care dau naştere tractului reticulospinal. Numeroşi neuroni ai formaţiunii reticulare sunt tonic activi, ca rezultat al stimulării exercitate de ramificaţiile colaterale ale diferitelor prelungiri senzitive ascendente precum şi ca rezultat al activităţii intrinseci a neuronilor formaţiunii reticulare. Alţi neuroni ai acestui tract sunt inhibitori. Tractul reticulospinal controlează *tonusul muscular antigravitaţional* şi al *posturii*, în special prin acţiune asupra neuronilor γ.

Tractul vestibulospinal este constituit din axoni cu originea în neuronii nucleului vestibular. Fibrele tractului vestibulospinal se termină tot pe neuronii motori γ dar şi pe neuroni α ai muşchilor extensori proximali contribuind la creşterea tonusului muscular antigravitaţional. Tonusul neuronilor nucleului vestibular este întreţinut de excitaţii senzitive sosite de la receptorii vestibulari ai urechii interne. Schimbările de poziţie ale capului sunt detectate de receptorii vestibulari care trimit impulsuri către nucleul vestibular. Prin tractul vestibulospinal se corectează *tonusul* muşchilor extensori în vederea menţinerii echilibrului.

Tractul tectospinal îşi are originea în mezencefal (coliculus superior) şi se termină în măduva cervicală. Acest tract intervine în reflexele de coordonare a *mişcărilor capului* şi *ochilor* atunci când aceştia urmăresc un corp în mişcare.

Tractul rubrospinal

Acest tract îşi are originea în nucleul roşu din mezencefal. Principala acţiune se exercită pe calea interneuronilor asupra motoneuronilor musculaturii extensoare distale. Fibrele acestui tract sunt mai puţin divergente decât ale tracturilor extrapiramidale anterioare. Tractul rubrospinal controlează activitatea unui număr mai mic de grupuri musculare. La primate, această cale asigură *mişcările membrelor*, altele decât mişcările individuale ale degetelor. Acest tract este slab dezvoltat la om (Stoney şi Jackson, 1996).

Rigiditatea de decerebrare

Demonstrarea funcţiilor sistemelor neuronale extrapiramidale se poate face prin provocarea **rigidităţii de decerebrare**. Transecţiunea totală între coliculii inferior şi superior determină intensificarea tonusului muscular şi a reflexelor de extensie, în special în muşchii extensori. Animalul prezintă membrele în extensie forţată, având aspect de „cal de lemn".

Transecţiunea totală intercoliculară deconectează o serie de neuroni reticulospinali de la cele mai importante surse excitatorii, elimină inhibiţia rubrospinală şi conduce la intensificarea tonusului muscular şi a reflexelor de extensie (fig. 3.50). Mecanismul predominant al rigidităţii este dezinhibarea neuronilor motori, la care se adaugă acţiunea stimulatoare a tractului vestibulospinal. Principalele interacţiuni care duc la rigiditatea de decerebrare sunt următoarele:

1 – substanţa reticulară pontină are acţiune **facilitatoare** asupra neuronilor motori gamma şi alpha ai muşchilor extensori. Neuronii acesteia primesc impulsuri de la cortexul cerebral şi de la receptorii somatosenzoriali. Substanţa reticulată pontină *continuă* să descarce impulsuri stimulatorii către neuronii motori spinali chiar în condiţiile deconectării de la scoarţa cerebrală;

2 – substanţa reticulară bulbară are acţiune **inhibitoare** asupra neuronilor motori gamma şi alpha medulari ai muşchilor extensori, acţiune exercitată prin intermediul interneuronilor inhibitori. Substanţa

Scanned with OKEN Scanner

reticulară bulbară nu primeşte impulsuri de la receptorii somatosenzoriali, fiind dependentă doar de impulsurile corticale. Astfel, activitatea inhibitorie a acestor neuroni *încetează* atunci când sunt deconectaţi de la cortexul cerebral;

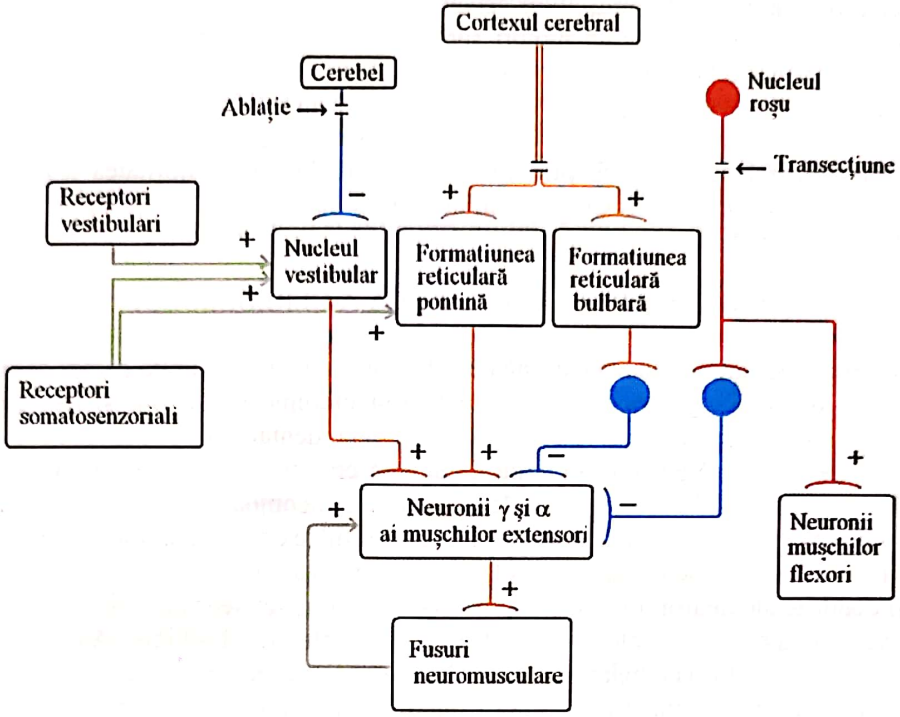


Figura 3.50. Rigiditatea de decerebrare: experienţă care demonstrează rolul tracturilor extrapiramidale. Transecţiunea la nivelul mezencefalului provoacă un dezechilibru între stimulii excitatori (terminalele în maron) şi cei inhibitori (terminalele în albastru) către neuronii motori inferiori. Acţiunea inhibitoare a substanţei reticulare bulbare şi a nucleului roşu este suprimată în timp ce acţiunea stimulatoare a nucleului vestibular şi a substanţei reticulare pontine se menţine pe baza impulsurilor de la receptorii vestibulari şi, respectiv, receptorii somatosenzoriali (original).

3 – inhibiţia reciprocă a neuronilor muşchilor extensori încetează prin secţionarea fibrelor tractului rubrospinal. Acest fapt *continuă* să **dezinhibe** neuronii motori inferiori extensori;

4 – rezultatul net al transecţiunii este crearea unui **dezechilibru** între procesele de excitaţie şi cele de inhibiţie, în favoarea celor din urmă, asupra neuronilor motori extensori medulari. Acţiunile inhibitoare ale substanţei reticulare bulbare şi ale nucleului roşu sunt mult reduse în timp ce acţiunea stimulantă a substanţei reticulare pontine şi a nucleului vestibular persistă;

5 – datorită faptului că neuronii gamma sunt cei mai excitabili, arcurile reflexelor de întindere devin foarte sensibile (pragul de excitare scade, iar amplitudinea contracţiei creşte), determinând o creştere exagerată a tonusului muşchilor extensori (**hiperreflexie**).

Deoarece rigiditatea de decerebrare este rezultatul unei supraactivări a buclei γ a unităţilor motorii ale muşchilor antigravitaţionali, secţionarea rădăcinilor dorsale ale nervilor spinali aferenţi unui membru duce la pierderea rigidităţii acestuia. Stimularea directă a tracturilor reticulo- şi vestibulospinale ale animalului decerebrat duce la activarea directă a neuronilor α ai muşchilor extensori, astfel că secţionarea rădăcinilor dorsale nu mai duce la abolirea rigidităţii.

Ablaţia lobului anterior al cerebelului duce la **intensificarea** rigidităţii de decerebrare, datorită dezinhibării celulelor tractului vestibulospinal, active spontan. Dezinhibiţia se datorează înlăturării efectului inhibitor al celulelor Purkinje care se proiectează din lobul anterior al cerebelului asupra neuronilor vestibulari.

Mecanismele descrise mai sus nu controlează şi ritmicitatea activităţii musculare din timpul mersului. Oscilaţiile în activitatea neuronilor motori în timpul mersului sunt cauzate de activitatea interneuronilor medulari asupra neuronilor motori inferiori.

Scanned with OKEN Scanner

CEREBELUL

În capitolul *Sistemul locomotor* este discutată funcţia neuronilor motori inferiori – calea finală prin care SNC iniţiază şi controlează contracţia muşchilor scheletici. Sistemul piramidal şi cel extrapiramidal conţin două din cele trei mari grupuri de neuroni motori superiori care controlează activitatea neuronilor motori inferiori. Cerebelul reprezintă cel de-al treilea grup de neuroni motori superiori. Deşi reprezintă doar 10% din volumul total al encefalului, cerebelul conţine 50% din numărul de neuroni ai acestuia (Cunningham, 1992).

Cerebelul primeşte informaţii de la trei surse majore: măduva spinării prin tracturile spinocerebelare, punte prin fibrele pontocerebelare şi bulb prin fibrele olivocerebelare. Majoritatea ieşirilor cerebelare se realizează către proprii săi nuclei subcorticali: dentat, interpus şi fastigial (Stoney, 1996).

ORGANIZAREA HISTOLOGICĂ A CEREBELULUI

În structura cerebelului intră o manta externă de substanţă cenuşie denumită *cortex cerebelar*, substanţa albă internă alcătuită din prelungiri neuronale aferente sau eferente cortexului şi trei perechi de nuclei cerebelari localizaţi în profunzimea substanţei albe (amintiţi deja: dentat, interpus şi fastigial).

Cortexul cerebelar este alcătuit din trei straturi celulare cu cinci tipuri de neuroni: stelaţi, coş (basket cells, numiţi astfel datorită faptului că terminaţiile lor axonice înconjoară întocmai ca fibrele unui coşuleţ corpul celulelor Purkinje), Golgi, granulari şi Purkinje. Stratul extern, denumit şi *strat molecular*, este alcătuit în principal din axonii neuronilor granulari, ce formează fibrele paralele. În alcătuirea stratului molecular intră şi dendrite ale neuronilor localizaţi în straturi profunde; neuroni stelaţi şi neuroni coş. *Stratul mijlociu* al cortexului cerebelar este alcătuit din pericarionii celulelor Purkinje. Axonii acestor celule se proiectează pe neuronii nucleilor cerebelari profunzi. Neuronii Purkinje sunt singurii care trimit comenzi în afara cortexului cerebelar şi sunt inhibitori. Stratul intern al cortexului cerebelar, denumit *strat granular*, conţine numeroşi neuroni granulari şi rari neuroni Golgi.

Particularităţile morfofuncţionale ale cerebelului

Organizatra histologică a cerebelului conferă acestuia o serie de *particularităţi morfo-funcţionale*:

1. cortexul cerebelar este omogen histologic, astfel că şi citoarhitectonica lui este identică în toată scoarţa cerebelară;
2. deşi este un important centru motor, cerebelul trimite foarte puţine (sau deloc) fibre direct către neuronii motori inferiori. Doar câteva fibre Purkjnje se proiectează direct pe nucleii vestibulari. Majoritatea ieşirilor cerebelare se realizează via nucleii cerebelari subcorticali;
3. celulele Purkinje prezintă un larg evantai dendritic în scopul maximizării contactului cu axonii celulelor granulare (fibrele paralele). Fiecare celulă Purkinje realizează circa 10 000 sinapse cu fibrele paralele. Majoritatea axonilor Purkinje fac sinapsă exclusiv cu celulele nucleilor cerebelari subcorticali;
4. celulele Purkinje şi celulele nucleare au o activitate de descărcare spontană, la 50–100 Hz, în absenţa oricărei activităţi musculare;
5. fiecare jumătate simetrică de cerebel influenţează activitatea motorie a **musculaturii ipsilaterale** via conexiunilor cu neuronii motori superiori.

CONEXIUNILE NEURONALE INTRACEREBELARE

Impulsurile aferente sosesc la cortexul cerebelar pe calea fibrelor mătăsoase şi pe cea a fibrelor căţărătoare (fig. 3.51). Aceste fibre sunt excitatorii. Fibrele căţărătoare stimulează neuronii nucleari profunzi şi neuronii Purkinje. Fibrele mătăsoase stimulează neuronii nucleari profunzi şi neuronii granulari. *Circuitul primar cerebelar input-output este alcătuit din fibrele căţărătoare şi cele mătăsoase plus neuronii cerebelari profunzi ale căror ieşiri la rândul lor influenţează sitemele piramidal şi extrapiramidal.* Neuronii granulari sunt tot excitatori. Neuronii granulari sunt excitatori pentru celulele Purkinje, celulele coş, celulele stelate şi

Scanned with OKEN Scanner

celulele Golgi, pe care le stimulează pe calea prelungirilor lor axonice, care sunt fibrele paralele. Aceste fibre eliberează glutamat ca neurotransmițător. **Neuronii Golgi, Purkinje, stelați și neuronii coșuleț sunt inhibitori. Ei eliberează GABA la terminațiile lor axonice.** Celulele coș și celulele stelate fac sinapsă și inhibă celulele Purkinje. Această arhitectonică a celulelor coș și a celulelor stelate face ca apariția unui focar excitator pe lungimea unei fibre paralele să determine excitația celulelor Purkinje din focar și inhibiția, prin axonii neuronilor stelați și a celor coș a celulelor Purkinje amplasate colateral focarului respectiv. Celulele Purkinje sunt conexate cu neuronii nucleari profunzi prin prelungirile lor axonice și au efect inhibitor, constituind un circuit cerebelar secundar. Astfel, ieșirile excitatorii ale neuronilor nucleari profunzi suportă modificări inhibitorii din partea neuronilor Purkinje. Activitatea inhibitoare a celulelor Purkinje asupra neuronilor nucleari profunzi este temperată de neuronii coș și neuronii stelați prin alte circuite cerebelare secundare (fig. 3.52). **Neuronii nucleari se conexează și sunt excitatori pentru celulele lor țintă: neuronii motori superiori ai sistemelor piramidal și extrapiramidal.** Activitatea stimulatoare a neuronilor granulari este inhibată de neuronii Golgi.

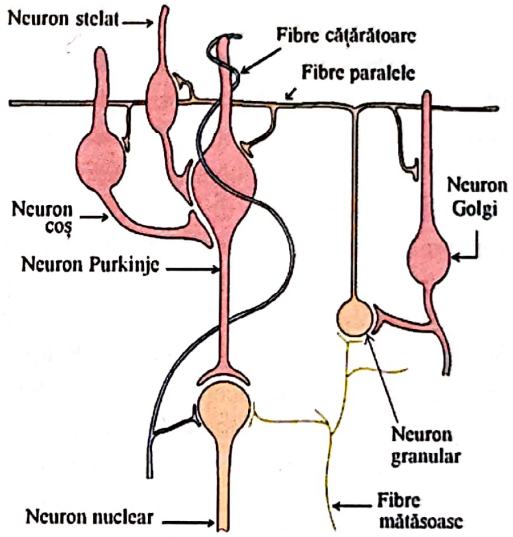


Figura 3.51. Schema conexiunilor neuronale cerebelare. Aferențele cerebelare se realizează pe calea fibrelor cățărătoare și a celor mătăsoase, care sunt excitatoare pentru neuronii cu care fac sinapsă. Neuronii granulari sunt tot excitatori, prin fibrele paralele. Neuronii de culoare roșietică sunt inhibitori. Astfel, neuronii Purkinje sunt stimulați de către fibrele paralele și inhibați de către neuronii stelați și neuronii coș. Neuronii nucleari profunzi sunt tot excitatori. Ei sunt stimulați de către fibrele cățărătoare și cele mătăsoase, dar inhibați de către celulele Purkinje (redesenat după Jackson și Stoney, *Essentials of human physiology*, 1996).

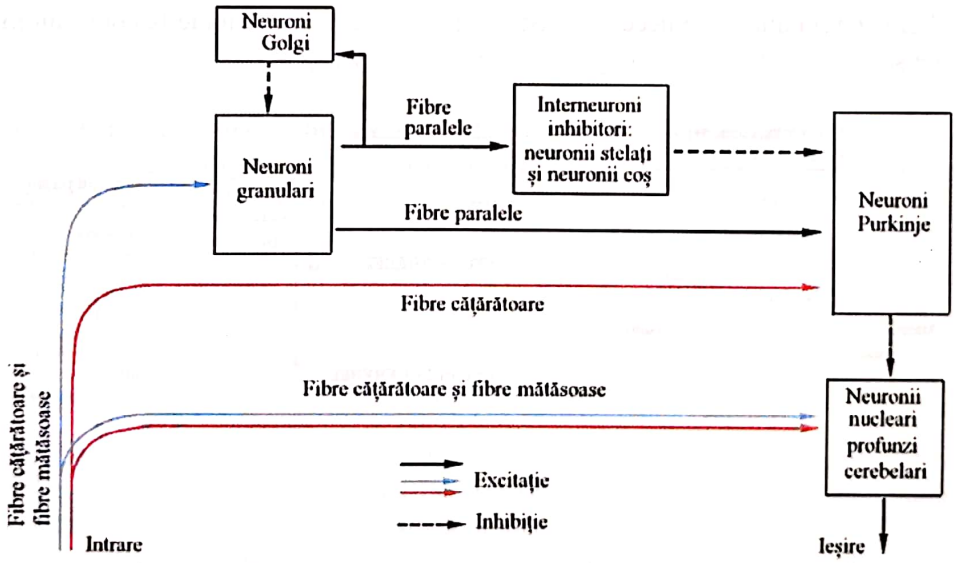


Figura 3.52. Organizarea complexă a intrărilor și ieșirilor cerebelare. Neuronii nucleari profunzi sunt stimulați direct de către fibrele aferente extracerebelare cățărătoare și mătăsoase. Aceeași neuroni sunt inhibați de către celulele Purkinje ale căror descărcări sunt controlate triplu: printr-un circuit primar excitator asigurat de către fibrele cățărătoare și prin două circuite secundare pe calea neuronilor granulari: un circuit excitator prin fibre paralele și un circuit inhibitor pe calea neuronilor stelați și a neuronilor coș. Descărcările neuronilor granulari sunt monitorizate printr-un circuit *feedback* negativ de către neuronii Golgi (compară cu figura 3.51).

Scanned with OKEN Scanner

Fibrele cățărătoare

Originea fibrelor cățărătoare este în nucleul olivar inferior, iar sinapsele lor se realizează pe corpul sau prelungirile dendritice ale neuronilor Purkinje. Fibrele cățărătoare au o activitate de descărcare spontană de potențial la o rată de circa 5 Hz. Fiecare descărcare de potențial (spike) a fibrelor cățărătoare determină o depolarizare puternică urmată de o explozie de potențiale ale neuronilor Purkinje cu care aceasta face sinapsă. Rolul fibrelor cățărătoare este legat de învățarea a noi mișcări, frecvența lor de descărcare crescând în timpul învățării și scăzând la nivelul bazal imediat după învățarea unei noi mișcări.

Organizarea filogenetică, extra-conexiunile și funcțiile cerebelului

Filogenetic, cerebelul este prezent încă de la vertebratele inferioare. Devine apoi mai dezvoltat la peștii cartilaginoși și cei osoși, urmând, în ordine, amfibienii, reptilele și păsările. Mamiferele prezintă cea mai elevată și complexă dezvoltare a cerebelului. Aceste diferențe filogenetice se corelează cu apariția a trei subdiviziuni funcționale ale cerebelului: *vestibulocerebelul*, *spinocerebelul* și *neocerebelul*.

Vestibulocerebelul (*arhicerebellum*) este cea mai veche structură cerebelară, fiind întâlnit pe scara filogenetică începând cu peștii. El este alcătuit din lobul floculonodular și, după unii autori, o parte din vermis. Primește aferențe de la sistemul vestibular și cel vizual. Este interconectat cu neuronii motori superiori din trunchiul cerebral, în special cu cei din nucleii de origine ai tractului vestibulospinal, precum și cu neuronii din nucleii de origine ai tractului reticulospinal (fig. 3.53). Majoritatea eferențelor către nucleii vestibulari sunt prelungiri ale celulelor Purkinje din *lobul flocculonodular* și din *nucleul fastigial*. Vestibulocerebelul asigură coordonarea mișcărilor implicate în menținerea echilibrului și a posturii întregului organism.

Spinocerebelul (*paleocerebellum*) este structura cu vârstă filogenetică intermediară, apărând pentru prima dată la amfibieni. Spinocerebelul ocupă porțiunea medială a cerebelului. Intrările sale provin în principal de la exteroreceptorii membrelor (mușchi și receptori cutanați) via căile spinocerebelare, precum și de la sistemele vizual, auditiv și vestibular. Trimite informații care pleacă de la *nucleii globos* și *emboliform* (ce alcătuiesc împreună *nucleul interpus*) către neuronii motori superiori din *nucleul roșu* și din *substanța reticulară* (nuclei ai căilor extrapiramidale) precum și către *cortexul motor*, via nucleul ventro-lateral din talamus. Spinocerebelul asigură coordonarea mișcărilor membrelor pentru menținerea posturii, mers și alte scopuri. Când mișcarea efectuată nu este identică cu cea comandată de sistemul extrapiramidal, spinocerebelul efectuează ajustările necesare. Astfel, spinocerebelul contribuie la controlul mișcărilor, dar și la controlul tonusului muscular.

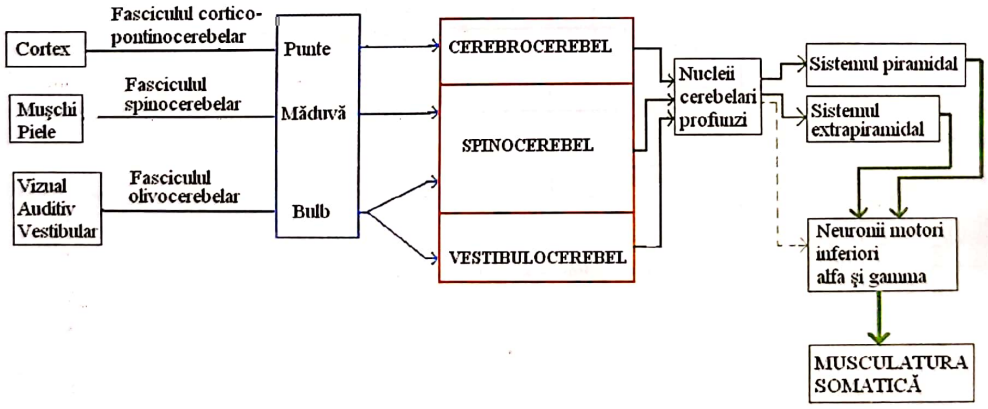


Figura 3.53. Conexiunile intercerebelare. Cerebrocerebelul primește informații de la cortexul cerebral pe calea fasciculului cortico-pontino-cerebelar. Spinocerebelul este interconectat cu exteroreceptorii membrelor (mușchi și receptori cutanați) via căile spinocerebelare, precum și cu sistemele vizual, auditiv și vestibular. Vestibulocerebelul primește informații de la sistemele vizual și vestibular. Majoritatea conexiunilor eferente directe ale cerebelului se realizează cu nucelii cerebelari profunzi (original).

Scanned with OKEN Scanner

Cerebrocerebelul (*neocerebellum*), cea mai tânără, filogenetic, componentă a cerebelului, este prezent doar la mamifere. Dezvoltarea imensă a cortexului cerebral şi a celui cerebelos reprezintă saltul calitativ în dezvoltarea filogenetică a primatelor şi a omului. Această dezvoltare este probabil legată de complexitatea mişcărilor degetelor precum şi a gurii şi limbii, în vorbire. Cerebrocerebelul ocupă porţiunile laterale ale emisferelor cerebelare. Primeşte informaţii în principal de la cortexul cerebral, pe calea sistemului cortico-pontino-cerebelar. Este interconectat cu neuronii de origine ai fasciculului corticospinal via nucleul ventrolateral din talamus. Cerebrocerebelul are rol în pregătirea sau planificarea mişcărilor învăţate.

CORTEXUL CEREBRAL

ORGANIZAREA MORFO-FUNCŢIONALĂ A CORTEXULUI CEREBRAL

Diferitele regiuni corticale prezintă funcţii variate. De exemplu, cortexul motor trimite comenzi motorii pentru efectuarea mişcărilor voluntare, învăţate. Cortexul occipital procesează informaţiile vizuale, sosite de la retină. Cortexul temporal procesează informaţii auditive. Deşi diferitele regiuni corticale prezintă funcţii diferite, ele sunt identice din punct de vedere histologic. Aceasta sugerează că procesarea corticală a informaţiilor este identică în toate regiunile, ceea ce diferenţiază o regiune de alta fiind originea intrărilor şi destinaţia ieşirilor.

Cortexul cerebral conţine câteva tipuri de celule, clasificabile însă în două mari categorii: *celule piramidale* şi *celule stelate*. Aceste celule sunt aşezate în şase straturi. Celulele piramidale, numite astfel deoarece corpul lor celular are formă de piramidă, sunt amplasate în straturile mai profunde, iar dendritele lor se proiectează spre suprafaţa pială (spre pia mater) a cortexului, unde se sinapsează cu celulele stratului I.

Axonii celulelor piramidale constituie căile prin care sunt emise principalele semnale corticale. Celulele piramidale formează în general sinapse excitatorii. Celulele stelate, numite astfel datorită formei lor de stea, sunt interneuroni corticali şi pot fi excitatoare sau inhibitoare. Impulsurile aferente acestor celule sosesc de la nuclei specifici ai talamusului lateral şi se proiectează în stratul IV. Interneuronii altor zone corticale se proiectează în straturile I şi II.

ELECTROENCEFALOGRAMA ŞI POTENŢIALELE SENZORIALE EVOCATE

Comportamentul electric al unor celule excitate aflate într-un ţesut viu poate fi detectat cu ajutorul unor macroelectrozi amplasaţi pe corp, la distanţă de respectivele celule. În principiu, această posibilitate se datorează propagării curenţilor ionici de la grupul de celule în care au fost generaţi până la suprafaţa pielii. Astfel, aceşti curenţi ionici pot fi măsuraţi la suprafaţa pielii, amplitudinea şi durata lor fiind caracteristică ţesutului care i-au generat. Înregistrarea electromiogramei, a electrocardiogramei şi a electroretinogramei se bazează pe acest principiu.

Electroencefalograma

Înregistrarea grafică a fluctuaţiilor electrice ale activităţii creierului este cunoscută sub numele de *electroencefalogramă* (EEG). Frecvenţa undelor EEG variază invers proporţional cu amplitudinea lor. Atât frecvenţa cât şi amplitudinea undelor EEG se modifică în funcţie de nivelul stării de veghe. În stare de alertă, undele EEG au frecvenţă ridicată dar amplitudine scăzută în timp ce, în stare de relaxare, frecvenţa este scăzută şi amplitudinea ridicată. În starea de somn, undele EEG au frecvenţă redusă şi amplitudine ridicată. Paradoxal, în starea de somn apar perioade ale EEG cu frecvenţă ridicată şi amplitudine scăzută. Au fost identificate patru tipuri de frecvenţe ale EEG: α (8–13 Hz), β (13–30 Hz), γ (0,5–4 Hz) şi θ (4–7 Hz). Activitatea anormală a EEG este asociată empiric cu unele boli nervoase. În neurologia umană, EEG a fost utilizată pentru clasificarea epilepsiilor, localizarea leziunilor şi, mai recent, pentru a defini moartea cerebrală.

Scanned with OKEN Scanner

Cauzele şi originea schimbărilor de voltaj înregistrate pe EEG

Electrozii amplasaţi pe suprafaţa craniului înregistrează fluctuaţiile de voltaj rezultate din schimbările de potenţial postsinaptic ale milioanelor de neuroni situaţi sub electrozi.

Fiecare schimbare de potenţial prezintă o polaritate. Convenţional, schimbările de potenţial înregistrate de electrozii amplasaţi pe craniu sunt marcate de deplasări standard ale peniţelor de înregistrare. Când voltajul se schimbă în sens negativ, peniţele se deplasează în sus iar când voltajul se schimbă în sens pozitiv, sensul de deplasare a peniţelor este în jos. Polaritatea schimbării de potenţial la suprafaţa craniului depinde de natura şi localizarea schimbării de potenţial postsinaptic. Dacă într-un strat cortical profund apare un potenţial postsinaptic excitator, ionii pozitivi (Na^+, de exemplu) pătrund în celulă în zona respectivă, în timp ce alţi ioni pozitivi ies din celulă în apropierea suprafeţei piale (fig. 3.54, unde pentru simplificare este schiţată o singură celulă). Aceasta duce la apariţia unei schimbări voltaice pozitive la suprafaţa craniului. Dacă potenţialul postsinaptic excitator apare la suprafaţa pială, într-un strat cortical superficial, schimbarea de voltaj înregistrată la suprafaţa craniului este cea negativă. Polaritatea acestor schimbări este inversată pentru potenţialele postsinaptice inhibitorii.

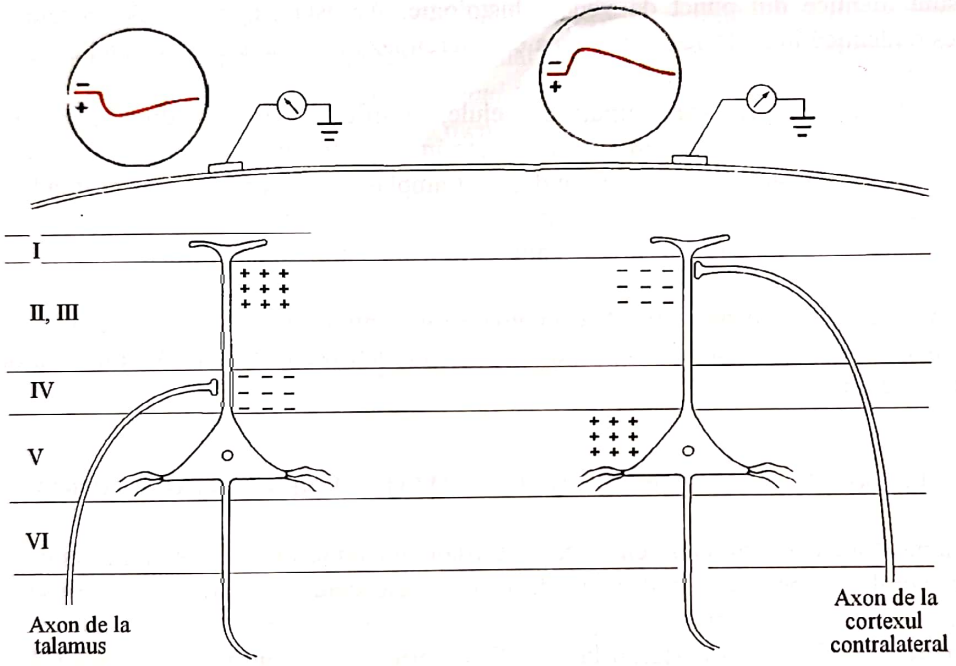


Figura 3.54. Înregistrarea potenţialelor electrice la suprafaţa scalpului. La stânga este prezentată înregistrarea unui potenţial determinat de imputuri talamice. Terminaţiile neuronilor talamocorticali formează conexiuni excitatorii cu neuronii corticali dintr-un strat cortical profund. În acest fel, electrozii de la suprafaţa scalpului înregistrează un curent negativ deoarece sunt mai apropiaţi de curentul superficial decât de cel profund. În dreapta este înregistrat un potenţial determinat de excitarea neuronilor cortexului contralateral. Terminaţiile acestor neuroni fac sinapsă cu neuroni din straturile corticale superficiale. În acest caz, potenţialul înregistrat la suprafaţa scalpului este negativ deoarece acest potenţial este mai apropiat de electrozii de înregistrare. Convenţional, în cazul înregistrărilor de potenţiale la suprafaţa scalpului, potenţialele pozitive sunt reprezentate prin curbe descendente iar cele negative prin curbe ascendente (Cunningham J.G., 1992, după Kandel E.R. şi Schwartz J.H.: *Principles of Neural Science*, 1985).

Schimbările voltaice înregistrate la suprafaţa craniului sunt rezultatul sumei schimbărilor voltaice extracelulare ale unui mare număr de neuroni corticali activi, schimbarea voltaică a fiecărui neuron fiind prea mică pentru a putea fi vizualizată grafic (fig. 3.55).

Scanned with OKEN Scanner

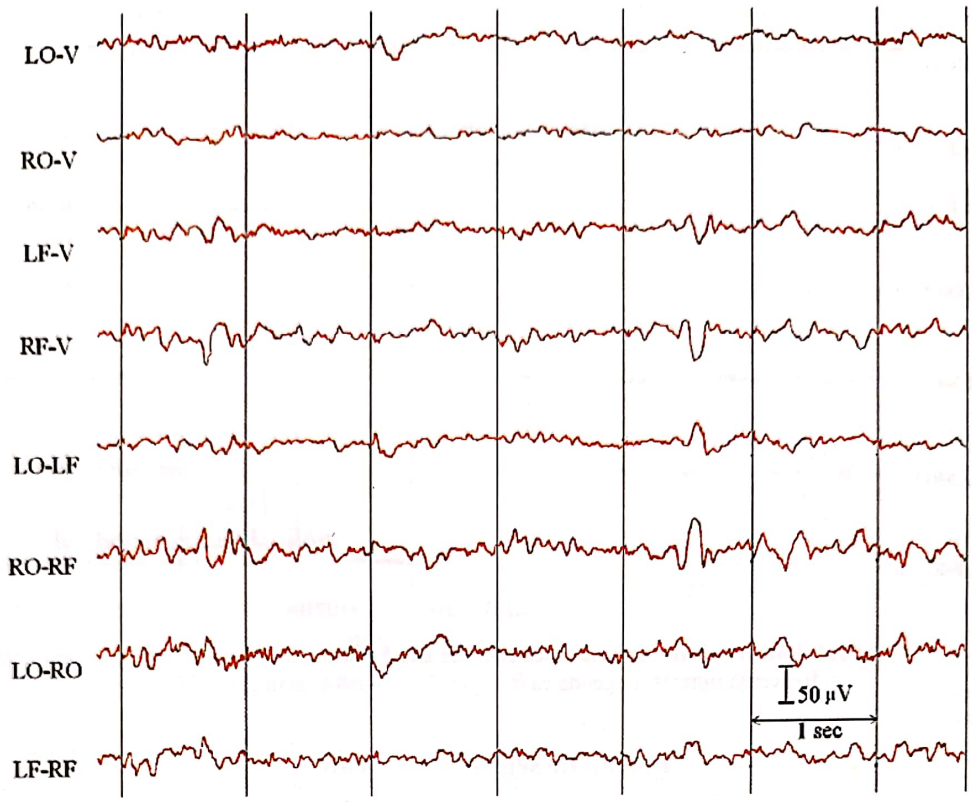


Figura 3.55. Electroencefalogramă: activitatea electrică a creierului înregistrată la suprafaţa scalpului. Diferitele trasee rezultă din poziţia diferită a electrozilor pe suprafaţa scalpului: LO-V, *Left occipital-Vertex*, RO-V, *Right occipital-Vertex*; LF-V, *Left frontal-Vertex*, LO-LF – *Left occipital-Left frontal*; RO-RF, *Right occipital-Right frontal*; LO-RO, *Left occipital-Right occipital*, LF-RF – *Left frontal-Right frontal*. De remarcat undele cu frecvenţă redusă şi amplitudine ridicată (EEG **sincronizată**) caracteristice stării de somn (după Cunningham J.G.).

Frecvenţa cu care voltajul EEG se schimbă este determinată de nuclei talamici mediali şi de sistemul activator reticular prin intermediul conexiunilor difuze realizate cu cortexul cerebral. Schimbările de voltaj înregistrate la suprafaţa scalpului rezultă din suma schimbărilor de potenţial postsinaptic ale unui mare număr de neuroni corticali. Nucleii talamici şi sistemul activator ascendent influenţează amplitudinea şi frecvenţa acestor schimbări. Cu toate acestea, activitatea unor regiuni mari ale creierului şi măduvei spinării nu se reflectă în EEG. Pentru examinarea funcţiilor acestor regiuni există alte tipuri de înregistrări electrofiziologice.

EEG sincronizată şi EEG desincronizată

Amplitudinea (înălţimea) fluctuaţiilor voltaice înregistrate la suprafaţa scalpului este o funcţie a schimbărilor de potenţial postsinaptic care se petrec în acelaşi timp şi în aceeaşi direcţie în mai mulţi neuroni. Deoarece schimbările voltaice de mare amplitudine rezultă din depolarizarea sincronă a unui mare număr de neuroni, o EEG cu amplitudine ridicată şi frecvenţă scăzută este numită *EEG sincronizată* (fig. 3.55).

Când neuronii se depolarizează randomizat, rezultă o EEG cu amplitudine redusă şi frecvenţă ridicată, ceea ce este cunoscut sub numele de *EEG desincronizată* (fig. 3.56).

Scanned with OKEN Scanner

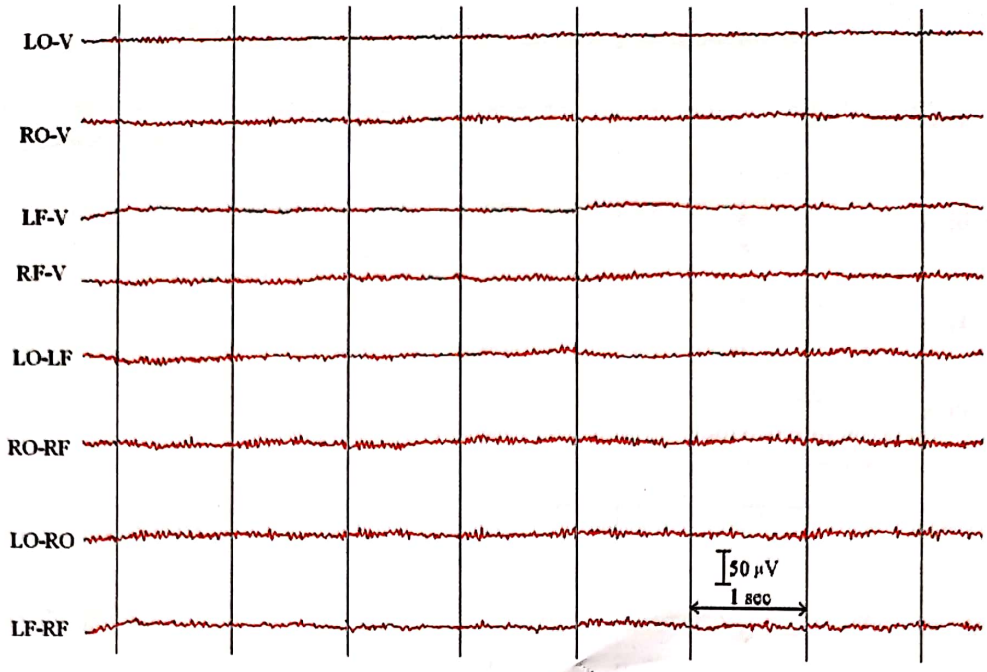


Figura 3.56. Encefalogramă **desincronizată**, caracteristică stării de alertă a scoarței cerebrale: unde cu amplitudine scăzută și frecvență ridicată. Legenda ca în figura 3.55 (după Cunningham J.G.).

Potențiale senzoriale evocate

Semnalele electrice transmise de activitatea sinaptică a unei căi senzitive până la suprafața scalpului sunt cunoscute sub numele de *potențiale senzoriale evocate*. Aceste semnale pot fi înregistrate la suprafața scalpului printr-o tehnică de evaluare computerizată ce elimină semnalele EEG și reține răspunsul electric al unui sistem senzitiv la o multitudine de stimuli.

Deoarece macroelectrozii amplasați pe suprafața scalpului înregistrează mai ușor semnalele electrice ale EEG generate de celulele corticale, aceste semnale voltaice trebuie eliminate deoarece maschează potențialele senzoriale evocate. Semnalele EEG fiind în cea mai mare parte randomizate, un computer le poate însuma algebric și apoi elimina funcțional de pe grafica de înregistrare. Totodată, computerul însumează semnalele potențialelor evocate senzorial emise în urma stimulării unei căi senzitive. Deoarece macroelectrozii pot fi amplasați pe suprafața capului departe de electrodul de înregistrare, potențialele senzoriale evocate sunt denumite și potențiale de câmp îndepărtat (*far field potentials*).

Un astfel de potențial evocat este potențialul auditiv evocat. Acest potențial este înregistrat pe o durată de aproximativ 10 milisecunde ce urmează unei excitări auditive (fig. 3.57). Se înregistrează astfel șapte unde generate de punctele de releu sinaptic situate pe traseul căilor auditive.

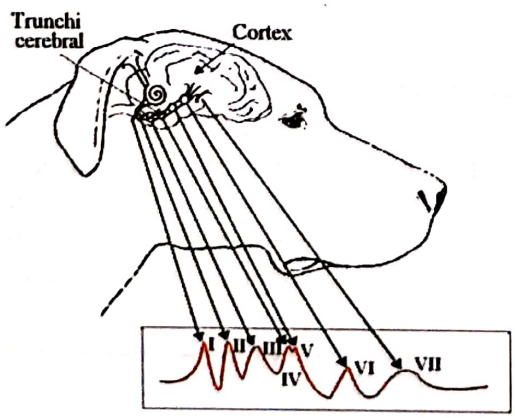


Figura 3.57. Potențiale evocate auditive în trunchiul cerebral. Elementele nervoase considerate responsabile de generarea secvențială a undelor auditive sunt următoarele: unda I – cohleea, ganglionul spiral și nervul acusticovestibular; unda II – nucleii cohleari; unda III – nucleul corpului trapezoid; undele IV și V – lemniscul lateral, nucleii lemniscali și colliculus caudal, respectiv (aceste două unde sunt frecvent combinate într-una singură; unda VI – corpul geniculat medial; unda VII – radiațiile auditive. Undele pozitive sunt orientate în sus (după Cunningham J.G., 1992, modificat).

Scanned with OKEN Scanner

Înregistrarea potenţialelor senzoriale auditive evocate este utilizată în clinică pentru evaluarea funcţiei trunchiului cerebral în general şi a funcţiei auditive în special. Alte potenţiale senzoriale evocate pot fi înregistrate de la sistemul vizual, sistemul somatosenzorial sau de la alte sisteme senzoriale.

Ariile de asociaţie

Subdivizarea cortexului cerebral în lobii frontal, temporal, parietal şi occipital are la bază denumirea segmentelor osoase ale craniului cu care aceşti lobi vin în contact. Această subdiviziune are în vedere doar criterii anatomice. Din punct de vedere funcţional au fost identificate *arii corticale senzitive* şi *arii corticale motorii*. Celelalte arii corticale, neimplicate motor sau senzitiv, constituie *ariile de asociaţie* (fig. 3.58). Funcţiile ariilor de asociaţie sunt descrise în detaliu la om. Chiar şi la om, funcţiile unora dintre aceste arii sunt necunoscute.

FUNCŢIILE SCOARŢEI CEREBRALE

Elaborarea senzaţiilor

La scoarţa cerebrală sosesc impulsurile sensibilităţii exteroceptive, proprioceptice şi interoceptice precum şi impulsurile de la analizatorii acustic, gustativ, olfactiv, vizual şi auditiv (vezi subcapitolul *Sisteme senzitivo-senzoriale*). Pe baza impulsurilor primite, scoarţa cerebrală elaborează senzaţiile. Senzaţiile de tact, temperatură, presiune, durere, tracţiune, tensiune (musculară şi tendinoasă) se formează în aria somestezică aflată în circumvoluţia centrală posterioară a lobului parietal, în şanţul central (Rolando), într-o mică porţiune a lobului frontal şi pe o mică porţiune a feţei interne a emisferei cerebrale. Senzaţiile auditive se formează pe faţa internă a lobului temporal. Senzaţiile gustative, la piciorul (baza) circumvoluţiei centrale parietale, cele olfactive – pe faţa internă a lobului temporal, iar cele vizuale – în lobii occipitali.

Elaborarea comenzilor motorii

Scoarţa cerebrală conţine neuronii de origine ai căilor piramidale, care stau la originea comenzilor motorii conştiente. Celulele sistemului piramidal sunt localizate în cortexul motor (zona motorie) din lobul parietal (vezi subcapitolul *Sistemul piramidal*). Zona motorie este localizată rostral faţă de sulcusul central (Rolando), fiind denumită din acest motiv şi *girusul precentral*.

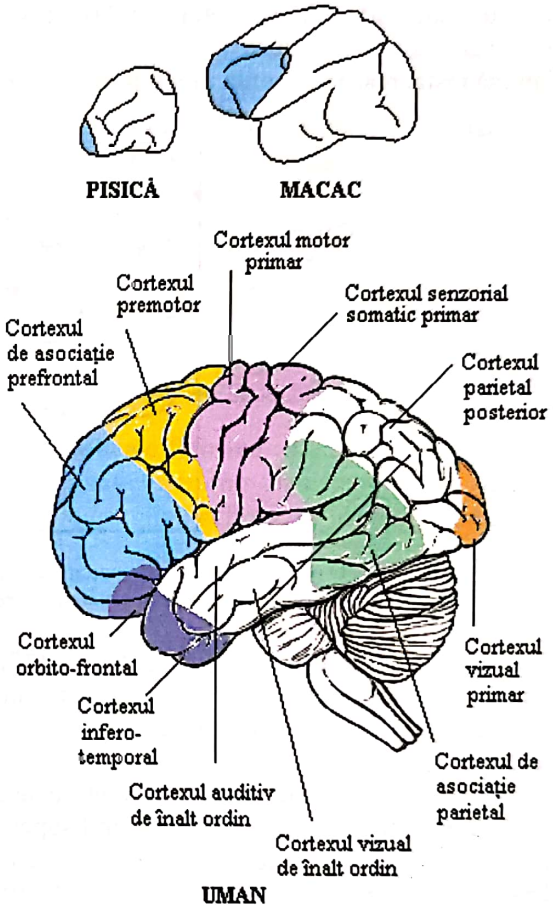


Figura 3.58. Ariile de asociaţie la om. La animale, ariile de asociaţie sunt puţin delimitate. Pentru comparaţie este prezentată repartizarea aproximativă a cortexului de asociaţie prefrontal la macac şi pisică (original).

Memoria

Memoria este procesul de asimilare a noii informaţii şi (apoi) de depozitate a acesteia în vederea rechemării ulterioare.

Tipurile de memorie

Sunt recunoscute trei tipuri de memorie: imediată, recentă şi depărtată.

Scanned with OKEN Scanner

Memoria imediată (sau *„de lucru"*) are o durată de la câteva secunde la câteva minute[15]. Realizarea acestui tip de memorie se bazează pe producerea de circuite reverberante pe zone largi ale creierului. Suportul anatomic al memoriei imediate este reprezentat de lobii prefrontali. Afirmația se bazează pe observațiile conform cărora maimuțele cu leziuni ale lobilor prefrontali pierd capacitatea de memorare pe termen scurt. Această funcție a lobilor prefrontali este preluată parțial de structuri subregionale.

În memoria *recentă (de scurtă durată sau „episodică")*, informația este stocată, la om, timp de câteva săptămâni[16]. Suportul anatomic al memoriei recente este reprezentat de lobul temporal anterio-medial, regiunea magnocelulară din apropierea corpilor mamilari, nucleul medial dorsal al talamusului, regiunea periaqueductală din jurul ventriculului al treilea și câteva arii din cortexul prefrontal. La acestea se adaugă câteva structuri din lobul temporal: hipocampul, neocortexul inferotemporal și posibil amigdala (fig. 3.59). Distrugerea bilaterală a structurilor lobului temporal antero-medial, în special hipocampul, neocortexul adiacent și amigdala, duce la pierderea memoriei recente. Leziunile combinate ale acestor structuri afectează memoria recentă mai mult decât leziunile care implică fiecare structură în parte. Aceleași efecte se constată în leziuni ale cortexului inferotemporal (cortexul de asociație limbic), ale corpilor mamilari sau ale talamusului dorsomedial. Regiunea periaqueductală este foarte sensibilă la carența în tiamină. Administrarea de tiamină restaurează de regulă funcțiile acestei structuri (Jackson, 1996).

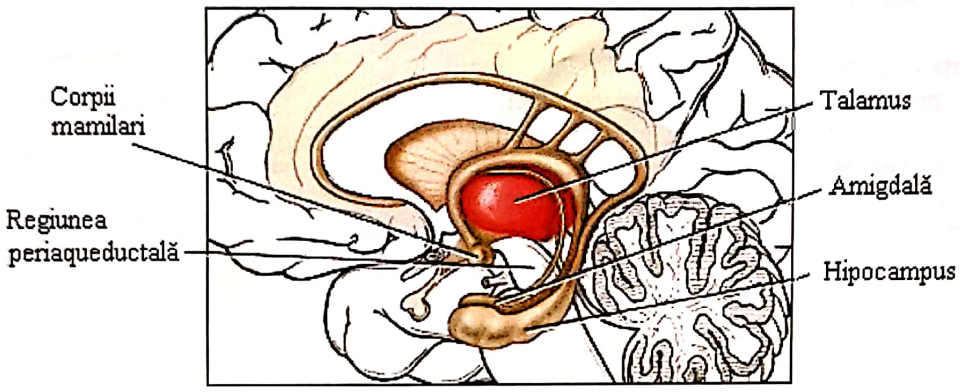


Figura 3.59. O parte din structurile anatomice implicate în susținerea memoriei recente la om (după Jackson W.G., *Brain function. Learning and memory* în *Essentials of human physiology*, 1996).

Memoria de lungă durată (*„depărtată"*) așa după cum îi sugerează numele poate dura de ordinul anilor[17]. Codificarea informației pe durate lungi de timp se bazează pe repetiție (practică) și stimulare multisenzorială. Sinteza de proteine și formarea de noi sinapse stau la baza mecanismelor memoriei de lungă durată.

Structurile care stochează informațiile pe durată lungă nu sunt bine precizate. Observațiile clinice la om sugerează implicarea gyrusului temporal superior. Faptul că diferite evenimente trăite pot fi reamintite prin stimularea anumitor structuri corticale (gyrusul temporal superior, de exemplu) sugerează că acestea sunt depozitate în zone bine delimitate (Penfield, 1954, citat de Jackson, 1996).

Conform teoriei *acțiunii de masă* a lui Lashley (citat de Jackson, 1996), diferitele arii corticale sunt „echipotențiale": aparent, orice regiune corticală are capacitatea de a prelua funcțiile pierdute prin distrugerea unei alte regiuni corticale. Această capacitate diferă cu regiunea corticală și cu funcția implicată. Conform acestei teorii, scoarța cerebrală nu prezintă arii specializate pentru diferite memorări de lungă durată, informația fiind stocată difuz pe cortex.

Consolidarea memoriei

Conform observațiilor clinice, în procesul de învățare există o perioadă de timp ce se derulează imediat după realizarea unui astfel de eveniment în care informațiile stocate pot fi ușor uitate, pierdute. Această fragilitate este corelată cu capacitatea de transfer a conținutului informațional asociat evenimentului învățat

[15] Un exemplu de memorie imediată, la om, este reținerea unui număr nou de telefon în vederea formării lui. Câteva secunde mai târziu, numărul este uitat astfel că alte numere pot fi memorate fără să interfereze cu vechiul număr.

[16] Reproducerea, la om, a felurilor de mâncare servite cu o zi în urmă sau a mijloacelor de transport cu care a sosit la locul de muncă în ziua respectivă sunt exemple de memorie recentă.

[17] Reproducerea datei nașterii sau a căsătoriei sunt exemple de memorie de lungă durată.

Scanned with OKEN Scanner

din depozitele pe „termen scurt" în depozitele pe „termen lung". În acest fel rechemarea conţinutului informaţional devine mai durabilă cu trecerea timpului. Acest proces prin care rechemarea conţinutului informaţional devine mai durabilă cu trecerea timpului poartă numele de *consolidare* a memoriei. Consolidarea memoriei este un proces stadial. Clinic, în procesul de consolidare sunt distinse trei stadii ce se identifică cu cele trei tipuri de memorie: memoria imediată, memoria recentă şi memoria de lungă durată. Fiecare stadiu este construit pe stadiul precedent. În acest fel, un pacient cu disfuncţii al memoriei recente nu va mai forma noi memorii recente sau de lungă durată, deşi memoriile pe termen lung formate anterior disfuncţiei pot fi rechemate. În procesul de consolidare a memoriei, un rol important revine fenomenului de *recapitulare*. Repetarea aceleiaşi informaţii de cât mai multe ori accelerează şi potenţează procesul de consolidare a memoriei.

Neurotransmiţătorii şi memoria

Mediatorii a căror implicare în mecanismele de consolidare a memoriei a fost demonstrată sunt: acetilcolina, adrenalina şi serotonina.

Medicamentele care stimulează, mimează sau inhibă descompunerea acetilcolinei îmbunătăţesc procesul de memorare şi învăţare. Invers, medicamentele care descompun acetilcolina sau ocupă competitiv receptorii pentru acetilcolină reduc performanţele proceselor de memorie şi învăţare.

Nivelurile ridicate de serotonină pot avea efect inhibitor asupra proceselor de memorie şi învăţare. Ca urmare, medicamentele care reduc nivelul serotoninei îmbunătăţesc procesul de memorizare.

Învăţarea

Învăţarea este procesul de dobândire a noi cunoştinţe sau abilităţi prin studiu, experienţă sau instruire. Învăţarea nu este o funcţie exclusivă a scoarţei cerebrale: forme de învăţare au fost demonstrate şi pe structurile subcorticale, inclusiv măduva spinării. La nivel cortical, însă, învăţarea prezintă cele mai complexe forme.

Mecanismele rudimentare de învăţare au fost cel mai bine explicate folosind ca animal de experienţă melcul *Aplysia californica*. *Aplysia* posedă circa 20 000 de neuroni structuraţi într-un sistem nervos alcătuit din nouă ganglioni: patru ganglioni grupaţi în perechi simetrice şi un ganglion nepereche, asimetric, amplasat abdominal, alcătuit din doi lobi (fig. 3.60).

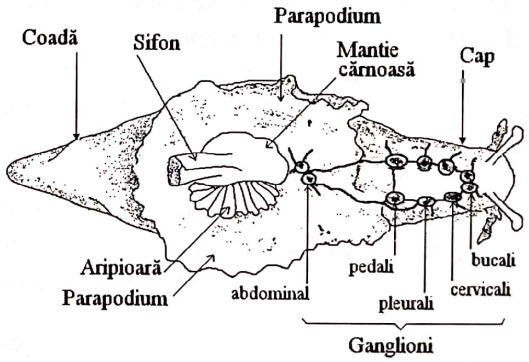


Figura 3.60. Organizarea morfologică a melcului *Aplysia californica*. Sistemul nervos al acestui melc este reprezentat de patru ganglioni simetrici : bucali, cervicali, pleurali şi pedali, şi un ganglion nepereche abdominal alcătuit din doi lobi (original).

Habituarea

Foarte probabil, cea mai simplă formă de învăţare constă în ignorarea unui stimul inofensiv, ceea ce este cunoscut sub numele de **învăţare habituală** sau obişnuire. Aplicarea unui jet fin de apă pe suprafaţa unui sifon de *Aplysia* determină retragerea aripioarei acestuia. Aplicarea repetată a jetului de apă determină în scurt timp reducerea amplitudinii la care acesta retrage aripioara. În fig. 3.61A sunt prezentate legăturile neuronale implicate în acest mecanism. Experimentul arată că habituarea are loc la nivelul sinapsei axonului neuronului senzitiv pe suprafaţa neuronului motor. Aplicara unui număr de 10 stimuli asupra sifonului aplysiei la interval de un minut duce la o habituare ce durează câteva ore, constituind **habituarea de scurtă durată**. Aplicarea aceluiaşi număr de stimuli la intervale de un minut timp de 4 zile duce la o habituare ce

durează circa 3 săptămâni, constituind **habituarea de lungă durată**. Aplicarea unui număr mare de stimuli în aceeaşi zi nu duce la habituare pe termen lung.

Habituarea de scurtă durată determină două modificări fiziologice în terminalul presinaptic: 1) scăderea cantităţii de ioni de calciu care pătrund în terminal, fapt atribuit unei scăderi a activării canalelor de calciu şi 2) scăderea cantităţii de neurotransmiţător eliberat: doar 11% din vezicule mai eliberează neurotransmiţător la subiecţii cu habituare de surtă durată, faţă de 28% la martor.

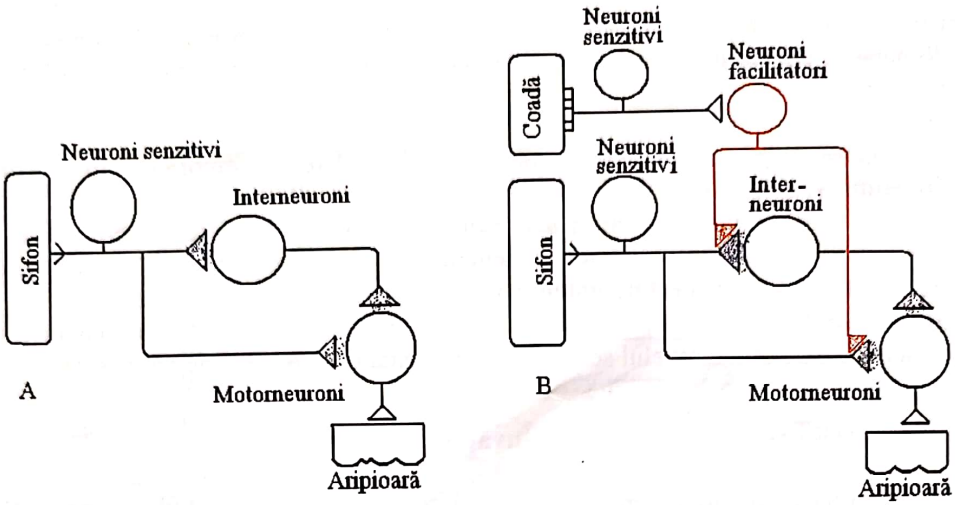


Figura 3.61. Două mecanisme simple de învăţare la melcul *Aplysia*. A. Învăţarea prin habituare : aplicarea repetată a unui stimul determină reducerea mesajului reflex către neuronul motor. B. Învăţarea prin senzitivizare: un neuron facilitator formează o sinapsă axo-axonică pe neuronul senzitiv facilitând transmiterea mesajului către neuronuml motor (original).

Habiturea de lungă durată determină modificări mai complexe ale aceluiaşi terminal presinaptic: 1) doar 10% din terminale mai prezintă zone active, faţă de 40% la martor; 2) zona activă medie a terminalului axonal este mai redusă; 3) numărul veziculelor care eliberează mediator este mai redus; 4) numărul total al sinapselor per neuron este mai mic. Habituarea a fost demonstrată şi pe preparat spinal de broască sau pisică.

Din cele relatate mai sus se constată că în habituare are loc în scăderea sau dispariţia răspunsului la un stimul inofensiv ca urmare a aplicării sale repetate. Este considerată cea mai simplă formă de învăţarea deoarece se întâlneşte deja la cele mai primitive organisme, cum ar fi râmele, melcii şi chiar protozoarele. *Valoarea adaptativă* a habituării constă în faptul că organismele învaţă să nu cheltuiască timp şi energie reacţionând la un stimul lipsit de importanţă sau de nocivitate. În esenţă, habituiarea distrage atenţia de la o informaţie neesenţială astfel încât animalul poate răspunde la stimuli importanţi. De exemplu, animalele de apartament şi copiii mici se înspăimântă la apariţia în locuinţă a unor persoane necunoscute. Curând însă acestea le devin familiare, se obişnuiesc. Un alt exemplu: o sperietoare de ciori amplasată într-o grădină poate fi eficientă o perioadă de timp. După ce păsările învaţă că sperietoarea este inofensivă, o vor ignora.

Sensibilizarea

Sensibilizarea este o formă de învăţare mai complexă decât habituarea. Pentru ilustrarea plastică a acestei forme de învăţare ne putem imagina un om aflat singur într-o casă mare şi întunecoasă. La auzul unui zgomot neobişnuit, el devine brusc mult mai sensibil (senzitiv) la orice stimuli: auditivi, tactili, vizuali. La *Aplysia*, stimulul senzitiv poate fi un stimul puternic asupra cozii. Urmare a şocului produs de aplicarea acestui stimul, un jet fin de apă aplicat asupra sifonului determină o retragere a aripioarei mai puternică decât în mod obişnuit (fig. 3.61B). Ca şi în cazul habituării, toate modificările fiziologice au loc la nivelul sinapsei neuronului senzitiv pe neuronul motor. Diferenţa constă în faptul că de această dată un interneuron facilitator formează o sinapsă axo-axonică pe membrana presinaptică. Stimulul sensibilizator (senzitivizator) acţionează asupra neuronului facilitator determinând eliberarea de serotonină pe sinapsa axo-axonică. Membrana presinaptică a sinapsei senso-motorii prezintă receptori pentru serotonină. Ca şi în cazul habituării, sensibilizarea poate fi pe termen scurt sau pe termen lung.

Scanned with OKEN Scanner

Sensibilizarea pe termen scurt presupune trei modificări fiziologice: 1) un mesager secundar reprezentat de cAMP determină o cascadă de reacţii care conduc la fosforilarea canalelor de K^+, închizându-le. Reducerea efluxului de K^+ din celulă prelungeşte potenţialul de acţiune permiţând pătrunderea unei cantităţi mai mari de calciu să pătrundă în terminalul axonal ; 2) serotonina şi cAMP stimulează direct creşterea numărului de vezicule cu mediator eliberate ; 3) serotonina şi cAMP stimulează direct deschiderea unui alt tip de canale de calciu permiţând pătrunderea unui număr mai mare de Ca^{2+} în terminal. Protein kinaza C (PKC) este, de asemenea, activată de serotonină.

Sensibilizarea pe termen lung presupune dublarea numărului de terminale sinaptice şi creşte procentul de terminale cu zone active de la 40% la 65%.

Considerând că structura şi funcţiile neuronilor de *Aplysia* sunt similare celor de la vertebrate, se poate aprecia că memoria este stocată în numărul mai mare de sinapse, suprafaţa mai mare a zonelor active ale terminalelor presinaptice şi în creşterea cantităţii de neurotransmiţător eliberat (fig. 3.62).

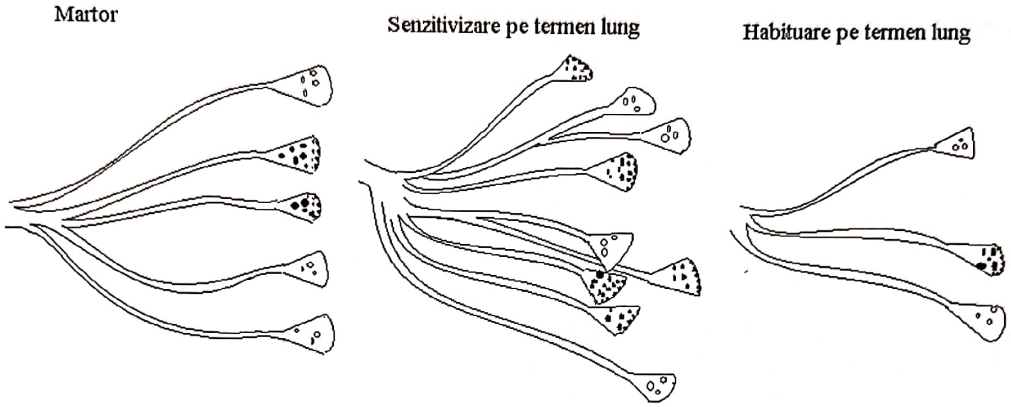


Figura 3.62. Reprezentarea schematică a modelelor de învăţare prin senzitivizare pe termen lung şi habituare pe termen lung. În senzitivizarea pe termen lung au loc fenomene de creştere a numărului de terminale sinaptice, a cantităţii de neurotransmiţător eliberat şi a procentului de zone active sinaptice. În habituare fenomenele se desfăşoară în sens invers.

În SNC au fost evidenţiate numeroase alte mecanisme de învăţare. În cerebel, de exemplu, se realizează unele deprinderi motorii cum ar fi mersul pe bicicletă.

Condiţionarea

Condiţionarea, o formă de învăţare mult mai complexă, teoretizată de Pavlov[18], constă în elaborarea unui anumit reflex la acţiunea unui stimul neadecvat. Sunt descrise la ora actuală două tipuri de condiţionări: *condiţionarea clasică*, descrisă de Pavlov, şi *condiţionarea operantă*. Condiţionarea are la bază reflexele înnăscute. Stimulul care determină reflexul respectiv se numeşte stimul *necondiţional*, deoarece aplicarea lui determină producerea reflexului fără îndeplinirea unor condiţii speciale. Stimulul care determină reflexul doar după realizarea anumitor condiţii se numeşte stimul *condiţional* (vezi mai jos).

Condiţionarea clasică

În *condiţionarea clasică*, un reflex condiţionat poate fi elaborat pe baza oricărui reflex necondiţionat care nu se opune realizării lui, respectându-se următoarele *condiţii*:

1. stimulul condiţional să fie aplicat o perioadă de timp simultan cu stimulul necondiţional, indiferent;
2. aplicarea stimulului condiţional să preceadă stimulul necondiţional;
3. stimulul condiţional să fie mai slab ca intensitate decât stimulul necondiţional pentru a nu determina reacţii importante;
4. pe parcursul elaborării reflexului condiţionat, scoarţa cerebrală să fie liberă de alte forme de activitate, adică asupra animalului să nu acţioneze alţi stimuli[19].

[18] Teoriei pavloviste a condiţionării i s-au adus de-a lungul timpului numeroase şi substanţiale îmbunătăţiri.

[19] Pentru realizarea acestei condiţii, Pavlov îşi organiza experienţele în spaţii liniştite cunoscute ca adevărate „turnuri ale tăcerii."

Scanned with OKEN Scanner

Un exemplu îl constituie elaborarea la un câine a unui reflex salivar declanşat de aprinderea unei surse de lumină. Câinele este pregătit prin fistula cronică a canalului Stenon. La scurt timp de la administrarea hranei (excitant necondiţional) este aprins un bec. La administrarea hranei, animalul salivează ca răspuns la contactul hranei cu receptorii gustativi de pe mucoasa bucală. După mai multe repetări ale aplicării excitantului necondiţional (hrana) simultan cu cel condiţional (lumina) se constată producerea reflexului salivar numai la aprinderea luminii.

Explicaţia emisă de Pavlov pentru crearea reflexelor condiţionate este formarea unei legături temporare între cele două focare de proiecţie corticală, a excitantului necondiţional şi a excitantului condiţional. Această legătură s-ar crea pe orizontală, adică prin intermediul neuronilor corticali de asociaţie. În acest caz, informaţiile necondiţionale trebuie să ajungă obligatoriu la scoarţa cerebrală, ceea ce nu corespunde totdeauna cu realitatea. După perioada pavlovistă s-a constatat că în procesul condiţionării intervin şi unele structuri subcorticale cum ar fi talamusul, sistemul limbic, formaţia reticulară etc., iar legătura dintre excitantul necondiţional şi cel condiţional se poate realiza şi la nivel subcortical. Dovada în acest sens a constituit-o obţinerea de reflexe condiţionate la animale decorticate. Reflexe condiţionate au fost obţinute inclusiv pe melcul *Aplysia*.

Reflexele condiţionate prezintă o serie de proprietăţi, prin care se deosebesc de cele necondiţionate:

– nu se transmit ereditar;
– sunt individuale, ele apărând în funcţie de experienţa fiecărui individ;
– pot să dispară pe parcursul vieţii (prezintă proprietatea de „stingere")
– formarea lor se bazează pe reflexe necondiţionate;
– arcurile reflexelor condiţionate nu sunt preexistente ci se formează în procesul de *învăţare* pe baza legăturilor temporare între diferiţi centri nervoşi.

Avantajul adaptativ al cestui tip de condiţionare constă în faptul că stimulul condiţional (neutru) devine semnal sau substituie stimulul necondiţional. În acest cadru, dacă un animal suportă o acţiune nocivă într-un anumit spaţiu, el va învăţa să evite spaţiul respectiv pe viitor. Spaţiul respectiv este asociat cu răul care i-a fost făcut. Tot astfel când un animal a consumat întâmplător sau nu o hrană care îi provoacă rău, va învăţa ca pe viitor să evite hrana respectivă. În exemplele de mai sus condiţionarea este de tip *aversiv*.

Condiţionarea operantă

În condiţionarea operantă (sau instrumentală), un animal efectuează o acţiune, de exemplu, acţionează *întâmplător* un levier, şi constată că este răsplătit cu administrarea de hrană (fig. 13.63). În scurt timp, animalul *învaţă* că acţionarea levierului conduce la obţinerea de hrană.

Dinte numeroasele variante de condiţionare operantă descriem mai jos două: dresajul şi condiţionarea aversivă.

Dresajul (formarea, orientarea paşilor sau *shaping*-ul) constă în abilitarea un animal pentru a executa un anumit comportament. Procesul dresajului a fost demonstrat pentru prima dată de Skinner (1953) prin *metoda aproximărilor succesive*. Procesul începe prin a răsplăti un animal cu hrană numai când execută un comportament cât mai apropiat de comportamentul dorit. După ce acest comportament este bine învăţat, următorul comportament apropiat de cel dorit este răsplătit cu hrană. Se continuă în acest fel astfel încât în final animalul este răsplătit doar atunci când exercită comportamentul dorit (Siiter, 1198).

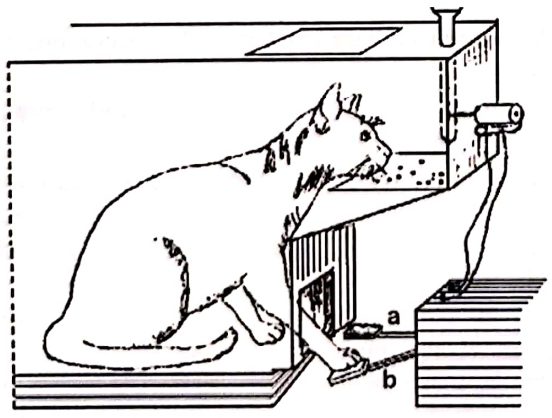


Figura 13.63. Schema unei instalaţii pentru condiţionare operantă la pisică. Întâmplător, pisica poate acţiona pedala cu suprafaţă netedă (b): va constata că este recompensată prin apariţia câtorva granule de hrană. Pisica învaţă că acţionarea pedalei netede determină apariţia hranei.

Scanned with OKEN Scanner

De exemplu, se doreşte dresarea unui porumbel pentru a acţiona asupra unei chei în vederea eliberării de hrană. Porumbelul flămând este plasat într-o cuşcă mică, cheia cuştii fiind amplasată la nivelul ochilor săi. I se administrează câteva seminţe, moment în care se aprinde o lumină: porumbelul învaţă că aprinderea luminii semnalizează apariţia hranei (seminţe). Apoi începe procesul de dresaj: mai întâi orice mişcare către cheie este răsplătită cu hrană. Odată ce această mişcare este bine realizată, porumbelul este răsplătit doar când se află în faţa cheii. În final, pasărea este răsplătită doar când ciuguleşte cheia. După ce acest răspuns este învăţat şi întărit, pot fi formate alte răspunsuri.

Astfel, esenţa procesului este de a răsplăti, din aproape în aproape, doar acele comportamente care sunt mai apropiate de comportamentul dorit.

Condiţionarea aversivă este un exemplu de învăţare restricţionată. Animalele pot învăţa ca răspuns la stimuli neplăcuţi sau aversivi. Atunci când un stimul aversiv este utilizat pentru condiţionarea comportamentului, procesul se numeşte *condiţionare aversivă*. Când un stimul aversiv urmează după un comportament în scopul eliminării acelui comportament, procesul este cunoscut sub numele de **învăţare prin pedeapsă**. Exemplu: un şobolan acţionează din întâmplare o bară metalică. După acţionare suferă un şoc electric. Şobolanul învaţă să nu mai acţioneze vreodată bara respectivă: stimulul dureros a eliminat comportamentul de acţionare a barei. Alt exemplu: un animal care consumă o hrană nouă, iar aceasta îi provoacă durere, îmbolnăvire. Pe viitor, animalul nu va mai consuma hrana respectivă: stimulul aversiv, îmbolnăvirea, a eliminat comportamentul de consumare a hranei.

Nu orice pedeapsă (stimul aversiv) şi nu oricum ea determină eliminarea unui comportament. Eficienţa aplicării stimului aversiv în eliminarea unui comportament este influenţată de următorii cinci factori (Azrin şi Holtz, 1966):

1. *intensitatea*: stimulii aversivi mai puternici inhibă mai bine un model comportamental decât cei slabi;
2. *consecvenţa*: pedeapsa are efecte mai bune dacă este aplicată de fiecare dată când se manifestă comportamentul nedorit, nu doar ocazional;
3. *nemijlocirea*: stimulul aversiv trebuie aplicat *imediat* după comportamentul nedorit, nu mai târziu;
4. *bruschetea*: pedeapsa este mai eficientă când este aplicată cu intensitatea cea mai mare încă de la început;
5. durata (conciziunea): în mod surprinzător, pedeapsa are efecte mai bune când este de durată mai mică decât atunci când este de durată mai mare.

Învăţarea observaţională

În învăţarea observaţională (imitativă) un animal învaţă observând comportamentul altui animal (un model). Puii de lup, de exemplu, învaţă de la adulţi cum să vâneze. În acest mecanism, animalele realizează un anumit comportament fără să fie recompensate oarecum pentru comportamentul imitat. În plus, ele sunt capabile să realizeze comportamentul respectiv pe durate lungi de timp, săptămâni sau luni. Învăţarea imitativă este uşor de constatat la om şi primate, dar a fost observată şi la şobolani, şoareci, delfini. Există multe menţiuni ştiinţifice privitoare la comportamentele imitative ale primatelor[20]. Această formă de învăţare se regăseşte la relativ puţine specii, capacitatea de imitare fiind considerată în majoritate înnăscută. Imitarea se întipăreşte rapid şi sigur în timp ce învăţarea instrumentală se realizează mult mai lent şi dificil, după multe încercări şi erori. În învăţarea observaţională lipseşte faza încercare-eroare, fapt pentru care este considerată cea mai eficientă dintre tipurile de învăţare.

Învăţarea intuitivă

Învăţarea intuitivă este, într-un anumit sens, cea mai evoluată formă de învăţare. Aceasta constă în abilitatea unui animal de a *rezolva* o problemă sau de a manifesta un comportament corespunzător atunci când se află pentru prima dată în faţa unei situaţii. De exemplu, un cimpanzeu poate stivui nişte cutii de carton pentru a se urca pe ele şi a ajunge la hrana aflată la o înălţime care nu-i permite să o apuce direct de pe podea, fără să fi văzut în prealabil această rezolvare. Învăţarea intuitivă a fost demonstrată la primate şi unele specii de păsări.

[20] Hayes (1951) relatează cum o maimuţă, Viki, îşi aplica ruj pe buze în faţa oglinzii după care reînfileta dispozitvul însuport şi îl reaşeza la locul său. Viki nu era răsplătită pentru o astfel de acţiune. Comportamentul său a apărut după ce a văzut o doamnă realizând acelaşi fapt în faţa oglinzii.

Scanned with OKEN Scanner

Învățarea spațială

Acest tip de învățare constă în dobândirea de abilități privind identificarea spațiului în care animalul trăiește sau în care sunt depuse diferite obiecte.

Uneori, păsările care ascund hrana pentru a o regăsi mai târziu pot uita locațiile. Frecvența uitărilor crește proporțional cu durata de timp scursă de la momentul ascunderii. Aceasta poate fi interpretată ca o capacitate adaptativă deoarece hrana ascunsă de mai mult timp este mai probabil să fie găsită de alt animal.

La *șobolan*, învățarea spațială, cum ar fi de exemplu identificarea drumului spre hrană într-un labirint, este considerată mai mult o formă de condiționare operantă deoarece implică o serie de încercări-erori.

Albinele memorează trasee lungi către sursele de hrană.

Păsările migratoare realizează adevărate hărți geografice ale traseelor pe care le parcurg, urmându-le an de an cu precizie.

Întipărirea

Întipărirea este un model de „învățare programată" constând în reprezentarea postnatală a părintelui congener. Fenomenul a fost descris la numeroase specii de mamifere și păsări. Puii acestor specii sunt pre-programați ca după fătare, respectiv, ecloziune, să urmeze primul obiect sau ființă ce produce o chemare cu specificitate de specie. Obiectul sau ființa sunt percepute ulterior ca fiind „mama". Întipărirea are loc doar într-o perioadă critică postnatală limitată și se păstrează ulterior pe parcursul întregii vieți. La câine, de exemplu, întipărirea se realizează între a 3-a și a 20-a săptămână de viață. Bobocii de rață care sunt dați la cloșcă la vârsta de peste o săptămână nu o mai recunosc ca mamă deoarece a fost depășită perioada critică de întipărire.

Fenomenul de întipărire este considerat tot o formă de învățare deși este diferit ca mecanism de învățarea clasică sau cea instrumentală. În primul rând deoarece în cazul întipăririi animalul nu acționează după principiul „încercare-greșeală" și nici nu este determinat de atracția unei recompense sau de evitarea unei pedepse, ca în cazul învățării. În al doilea rând, fenomenul de întipărire este ireversibil.

Trilurile sonore ale unor specii de păsări suportă adăugiri la repertoriul înnăscut de regulă doar într-o perioadă critică postnatală limitată, având semnificația întipăririi. Totuși, o pasăre, de exemplu, nu poate învăța trilurile sonore ale unei alte specii de pasăre, ci doar ale speciei sale, constituind ceea ce este cunoscut sub numele de *învățare restricționată*. Restricționarea se datorează faptului că fiecare specie deține un model neuronal genetic cu specificitate de specie.

Etapele învățării

Procesul de învățare se desfășoară în trei etape:

1 – etapa *motivației*, conform căreia o anumită cauză sau motiv declanșează și orientează un comportament specific. Foamea, de exemplu, declanșează comportamentul de căutare a hranei;

2 – etapa *variabilității*, constă în defășurarea unei serii de *încercări* și *erori* în realizarea scopului propus. Solicitat să găsească hrană într-un cadru experimental, animalul flămând încearcă mai multe variante. Cele care îl depărtează de rezultatul scontat sunt *greșite*. Este triată varianta *bună*, care duce la satisfacerea necesității;

3 – etapa *selecției* variantei corecte. Exemplu: un șobolan flămând este amplasat într-un sistem de canale labirintice dintre care doar unul duce la sursa de hrană. Șobolanul va încerca mai multe canale până îl va găsi pe cel ce duce la sursa de hrană. Repetând acțiunea de mai multe ori se constată că șobolanul găsește traseul către sursa de hrană din ce în ce mai repede, efectuând un număr din ce în ce mai mic de încercări greșite până la găsirea traseului corect.

Diferențe adaptative în învățare

Învățarea este influențată nu doar de particularitățile procesului în sine ci și de particularitățile animalului sau speciei de animale în experiență. Două dintre aceste particularități sunt *deriva instinctivă* și *predispoziția genetică*.

Deriva instinctivă

Deriva instinctivă constă în interferența unui răspuns instinctiv cu procesul de învățare, respectiv suprapunerea unui comportament instinctiv peste comportamentul învățat, modificându-l. De exemplu, într-un proces de dresaj, în care un porc este învățat să ia un obiect și să-l introducă într-o cutie, deseori animalul în

Scanned with OKEN Scanner

experienţă lasă obiectul pe podesa şi îl împinge cu râtul. De asemena, puii de găină scormonesc pe podea în plin proces de dresaj.

Explicaţia este aceea că scoarţa cerebrală nu este goală. Fiecare specie are un set de programe comportamentale care se manifestă atunci când condiţiile de mediu sunt propice. Aceste programe interferează cu procesul de învăţare derivând sau deplasând animalul de la comportamentul învăţat spre cel ancestral.

Predispoziţia genetică

Fiecare specie are o predispoziţie genetică de a învăţa (a deprinde) anumite comportamente. Conform acestui pricipiu, un animal poate realiza mult mai uşor anumite comportamente decât alte animale deoarece el este pregătit genetic şi evolutiv în acest sens. Predispoziţia genetică poate fi ilustrată prin două modele comportamentale: *comportamentul de evitare* şi *aversiunea gustativă învăţată.*

Comportamentul de evitare constă în faptul că un animal ocoleşte situaţiile care i-au produs rău sau durere în trecut. O mare parte a acestui comportament este construit în zestrea genetică, deci înnăscut. De exemplu, multe specii de păsări fug atunci când văd uliul, omul şi multe specii de primate se feresc de şerpi, căprioara *evită* lupii din instinct, în toate cazurile, fără o experienţă anterioară neplăcută. Aceste comportamente apără speciile respective împotriva prădătorilor fără să fie necesară o fază încercare-eroare a învăţării.

Aversiunea gustativă învăţată constă în esenţă în evitarea unei anumite hrane dacă aceasta a produs rău, a avut gust neplăcut sau a determiant îmbolnăvire într-o experienţă anterioară. Şobolanii au o predispoziţie genetică în evitarea unei hrane dacă aceasta a produs rău. Aversiunea apare şi atunci când răul s-a manifestat după o perioadă lungă de timp de la ingestia hranei (câteva ore), uneori fără a fi necesară repetarea experienţei (Siiter, 1998).

Instinct versus învăţare

Tipurile de comportament manifestate de animale sunt variate. Unele dintre ele sunt determinate genetic, fiind denumite *instincte* (comportamente instinctive sau înnăscute), altele sunt învăţate (comportamente dobândite prin învăţare).

Numai omul acţionează *raţional.* Animalele acţionează ca simple automate – *instinctual.* Instinctele sunt comportamente orientate spre un scop util conservării speciei. Instinctul acţionează ca o forţă oarbă care determină desfăşurarea actelor comportamentale. Instinctele constau într-o succesiune ordonată de acte comportamentale şi sunt mai complexe decât reflexele. Instinctele sunt activităţi de ansamblu ale organismului, sunt alcătuite din succesiunea într-o anumită ordine a mai multor reflexe, în timp ce reflexele sunt reacţii de răspuns ale organelor efectoare. Reflexele sunt mult mai simple comparativ cu instinctele.

Un exemplu de comportament determinat genetic, sau instinctiv, este cel al păianjenului, de a ţese pânza. În acest caz, toţi indivizii speciei manifestă acest comportament, care prezintă mici variaţii de la un individ la altul sau în timp.

Comportamentele instinctive nu necesită învăţare sau experienţă anterioară pentru manifestarea lor. Ele prezintă un grad înalt de stereotipie şi specificitate de specie. Comportamentele instinctive pot fi uneori foarte complexe. De exemplu, păianjenul de cocon efectuează peste 6 000 de mişcări când îşi construieşte gogoaşa.

Unele comportamente, deşi foarte complexe şi în aparenţă învăţate au la bază un determinism genetic. Comportamentul de construire a cuibului la rândunică, de exemplu: o rândunică îşi construieşte cuibul destul de corect chiar daca face aceasta pentru prima dată şi nu a mai văzut acest fapt la alţi congeneri.

Dacă un comportament instinctiv nu se manifestă, aceasta nu contrazice neapărat determinismul său genetic: absenţa stimulilor care să-l *declanşeze* ar putea reprezenta cauza pentru care comportamentul respectiv nu se manifestă. Alteori, starea fiziologică este cauza care face imposibilă manifestarea unui comportament instinctiv: comportamentul sexual, de exemplu, deşi este determinat genetic, deci înnăscut, se manifestă doar la pubertate.

Comportamentele instinctive se transmit ereditar şi sunt supuse modificărilor şi selecţiei naturale. Astfel, comportamentele instinctive sunt adaptări filogenetice cu evoluţie istorică.

Scanned with OKEN Scanner

Comportamentele învăţate nu au bază evoluţionistă; ele se bazează doar pe capacitatea neuronală de a învăţa. Învăţarea este modificarea unui comportament ca răspuns la o experienţă specifică[21].

Stimulii care determină manifestarea unui comportament instinctiv se numesc *declanşatori* (Chenzbraun, 1978). De exemplu, prezentarea penelor cozii de către păun sau a pungii laringiene de către fregată *declanşează* reacţii comportamentale ale sexului opus care favorizează împerecherea. Chiar şi în prezenţa declanşatorilor, un comportament instinctiv poate să nu se manifeste dacă organismul nu se află în condiţiile fiziologice corespunzătoare. De exemplu, comportamentul de curtare nu se manifestă la animalele prepubere chiar dacă declanşatorii corespunzători sunt prezenţi.

Funcţia de analiză şi sinteză

O primă analiză a excitaţiilor efectuează analizatorii, care nu recepţionează decât excitanţii adecvaţi: ochiul recepţionează doar excitaţiile luminoase iar analizatorul gustativ, doar excitaţiile chimice gustative. Analizatorii analizează excitaţiile de feluri diferite, reţinându-le doar pe cele adecvate. Scoarţa cerebrală analizează excitaţiile de acelaşi fel (asemănătoare) deosebind diferenţele de detaliu dintre ele: scoarţa cerebrală a unui câine poate deosebi frecvenţa sunetelor unui metronom cu 104 bătăi/min de cele ale unui metronom cu 100 bătăi/min. Scoarţa cerebrală realizează şi sinteza excitaţiilor. Astfel, dacă la un câine se creează un reflex condiţionat pentru un excitant luminos după care lucrează un excitant electric apoi un excitant tactil, scoarţa cerebrală răspunde la acest complex întocmai ca la un excitant simplu.

Somnul, funcţie a cortexului cerebral

Somnul este o stare de inconştienţă din care organismul poate fi trezit prin stimuli senzitivi sau de altă natură. Somnul se diferenţiază de *comă*, care este o stare de inconştienţă din care organismul nu poate fi trezit.

Sunt recunoscute două tipuri de somn: *somn profund* sau *ortodoxal* şi *somn paradoxal*. Somnul profund mai este denumit şi *somn cu unde lente*, deoarece în timpul acestui somn undele cerebrale sunt lente. Somnul paradoxal mai este denumit şi *somn REM* (*rapid eye movements* = mişcări oculare rapide).

Somnul profund ocupă cea mai mare parte a perioadei de somn. Somnul profund este somnul odihnitor care apare în prima oră de la adormire la om, după ce individul a stat mai multe ore treaz. În timpul acestui somn apar periodic episoade de somn REM, care reprezintă aproximativ 25% din timpul de somn al unui om tânăr. Somnul profund se asociază cu scăderea tonusului vascular periferic, scăderea cu 10–15% a presiunii sanguine, scăderea frecvenţei respiratorii şi a metabolismului bazal. În timpul somnului profund se produc vise dar acestea nu sunt consolidate în memorie (nu sunt ţinute minte).

Somnul REM, paradoxal sau desincronizat apare pe fondul somnului profund, periodic, pe durate de 5 până la 30 min, separate de perioade de somn profund de circa 90 min. La oamenii foarte obosiţi, durata somnului REM este foarte scăzută sau poate lipsi. Pe măsura odihnei în timpul nopţii, durata perioadelor de somn REM creşte progresiv. Somnul REM prezintă următoarele caracteristici:

– se asociază de regulă cu visele;
– ritmul cardiac şi cel respirator devin neregulate;
– apar contracţii musculare neregulate, mai frecvent ale globilor oculari;
– creierul este extrem de activ, metabolismul său intensificându-se cu până la 20%. Electroencefalograma înscrie unde asemănătoare celor din starea de veghe. Deşi individul doarme, paradoxal, activitatea creierului este intensă, de unde şi denumirea de somn paradoxal.

Motivul pentru care somnul paradoxal întrerupe somnul profund rămâne necunoscut. Cert este că practicarea de leziuni bilaterale în *locus ceruleus* din bulb determină reducerea somnului REM iar dacă aceste leziuni se extind şi la zonele învecinate, somnul REM poate să nu mai apară.

Pentru explicarea stării de somn sunt emise la ora actuală două teorii: teoria *somnului activ* şi teoria *somnului pasiv*. Teoria somnului activ susţine că somnul este provocat printr-un proces activ inhibitor. Dovada a constituit-o secţionarea transversală a trunchiului cerebral în porţiunea mijlocie a punţii, ceea ce a

[21] Într-o accepţie mai largă, aşa cum s-a arătat, învăţarea este procesul de dobândire a noi cunoştinţe sau abilităţi prin studiu, experienţă sau instruire.

Scanned with OKEN Scanner

făcut ca somnul să nu mai se producă. Aceasta ar conduce la concluzia că sub porţiunea mijlocie a punţii există centri care în mod activ induc somnul inhibând regiunile superioare ale creierului. Teoria somnului pasiv susţine că somnul este consecinţa oboselii instalate în ariile excitatorii ale regiunii superioare a trunchiului cerebral, arii ce alcătuiesc sistemul reticular activator.

TIPURI DE ACTIVITATE NERVOASĂ SUPERIOARĂ

Procesele de excitaţie şi cele de inhibiţie corticală prezintă unele proprietăţi, şi anume:

1. *intensitatea*: procesele corticale de excitaţie şi inhibiţie se derulează la intensităţi diferite, distingându-se două niveluri de intensitate: **ridicat** şi **scăzut**;

2. *echilibrul*: raportul dintre procesele de excitaţie şi inhibiţie poate varia, ele putând fi relativ egale ca intensitate, adică **echilibrate**, sau să predomine unul dintre ele, fie excitaţia, fie inhibiţia, adică să fie **dezechilibrate**;

3. *mobilitatea*: trecerea de la predominenţa proceselor de excitaţie la predominenţa proceselor de inhibiţie se poate face rapid, adică procesele corticale de excitaţie şi inhibiţie sunt **mobile**, sau lent, când unul dintre aceste procese este înlocuit cu greu de către celălalt, fiind **imobile**.

Aceste proprietăţi ale excitaţiei şi inhibiţiei au stau la baza descrierii celor patru tipuri de temperamente descrise de Hipocrate[22] la om.

În funcţie de intensitatea, echilibrul şi mobilitatea proceselor de excitaţie şi inhibiţie corticale, la animale se disting în general tot patru tipuri de activitate nervoasă superioară:

– *tipul slab*, caracterizat prin aceea că procesele de excitaţie şi cele de inhibiţie corticală au intensitate redusă, sunt dezechilibrate, predominând inhibiţia, şi imobile, inhibiţia putând fi înlocuită cu greu de excitaţie. Acest tip de activitate nervoasă superioară al animalelor ar corespunde tipului **melancolic** descris la om;

– *tipul puternic, echilibrat, mobil*, caracterizat prin aceea că procesele de excitaţie şi inhibiţie corticală se derulează cu intensitate ridicată, sunt relativ egale ca intensitate şi mobile, excitaţia putând face rapid loc inhibiţiei şi invers. Acest tip de activitate nervoasă superioară ar corespunde tipului **sanguin** descris la om;

– *tipul puternic, echilibrat, lent*, deosebit de precedentul prin aceea că procesele de excitaţie sunt imobile, excitaţia făcând loc cu greu inhibiţiei şi invers. Acest tip de activitate nervoasă ar corespunde tipului **flegmatic** descris la om;

– *tipul puternic, neechilibrat*, caracterizat prin procese de excitaţie şi inhibiţie corticală derulate cu intensitate ridicată, predominând, însă, excitaţia. Tipul puternic, neechilibrat este *imobil*, excitaţia făcând cu greu loc inhibiţiei. Acest tip de activitate nervoasă superioară ar corespunde des tipului **coleric**.

[22] Hippocrate (460–377 î.C.) a descris la om patru tipuri de temperamente: melancolic, sanguin, flegmatic şi coleric. Descrierea celor patru tipuri de temperamente făcută de Hipocrate la om a rămas în linii mari valabilă până astăzi.

Hippocrate a fost un celebru medic născut în insula Cos din Grecia. Provenind dintr-o lungă serie de savanţi binecunoscuţi, Hippocrate a fost numit de Platon drept un „Asclepios al Insulei Cos". El este autorul unor celebre lucrări constituite în *Corpus Hippocraticum*, în care vorbeşte despre anatomia omului, tratamente şi etici medicale. Jurământul său de credinţă este preluat şi astăzi de toţi tinerii absolvenţi de medicină.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 4

SISTEMUL CARDIOVASCULAR[1]

GENERALITĂŢI PRIVIND SISTEMUL CARDIOVASCULAR

FUNCŢIA SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

Funcţia primară a sistemului cardiovascular poate fi exprimată simplificat printr-un singur cuvânt: *transport*. Transportul cardiovascular este de importanţă capitală pentru organism. Oprirea cordului şi încetarea circulaţiei sângelui prezintă consecinţe grave deja după circa 30 s, iar după câteva minute, leziuni ireversibile ale creierului şi ale altor ţesuturi.

Sistemul cardiovascular utilizează două forme de transport: *curgerea* şi *difuziunea*.

Curgerea este mişcarea fluidului sanguin prin vasele de sânge. Avantajul primar al curgerii este parcurgerea rapidă a unor distanţe mari. De exemplu, sângele pompat în aortă atinge toate extremităţile corpului în mai puţin de 2–3 s. Curgerea implică energie, iar energia pentru curgerea masei sanguine este presiunea de perfuzie (vezi mai jos).

Difuziunea, cea de-a doua formă de transport a sistemului cardiovascular, este mişcarea substanţelor din sânge în lichidul interstiţial sau invers. Lichidul interstiţial este fluidul care scaldă celulele tuturor ţesuturilor. Este important de deosebit difuziunea, care este mişcarea pasivă a unei substanţe dintr-o zonă cu concentraţie ridicată spre o zonă cu concentraţie scăzută, de transportul activ, în care substanţa este forţată să se deplaseze în direcţie opusă gradientului de concentraţie. În general, substanţele sunt transportate pasiv, respectiv, difuziune, prin traversul endoteliului capilar.

Cantitatea de substanţă difuzată în unitatea de timp este direct proporţională cu diferenţa de concentraţie între mediile de difuziune şi cu mărimea suprafeţei de difuziune, şi invers proporţională cu distanţa de difuziune, conform legii lui Fick (vezi pag. 194). O substanţă difuzează din sânge în lichidul interstiţial prin traversul peretelui capilar numai dacă concentraţia sa este mai mare în sânge decât în fluidul interstiţial, iar peretele capilar este permeabil pentru acea substanţă.

Un *exemplu de transport prin difuziune* poate fi cel al transportului oxigenului de la pulmoni la celulele nervoase din creier. Cu fiecare inspiraţie, aerul încărcat cu oxigen curge prin căile aeriene către alveolele pulmonare. Peretele fiecărei alveole este acoperit cu o reţea de capilare. Aceste capilare aduc sânge cu o concentraţie scăzută în oxigen, ceea ce face posibilă difuziunea oxigenului alveolar în sânge, pe baza diferenţei de concentraţie. Suprafaţa mare de difuziune (un câine de talie mare prezintă peste 300 milioane de alveole, cu o suprafaţă totală de aproximativ 130 m^2) şi distanţa redusă dintre aerul alveolar şi sângele capilar (0,2 μm este grosimea peretelui alveolar) asigură derularea rapidă a procesului de difuziune. Fiecare 100 mL de sânge poate transporta circa 20 mL de oxigen. Aproximativ 1% din acest oxigen este transportat în soluţie, restul fiind transportat legat de hemoglobină. Oxigenul încărcat în sângele pulmonar este transportat de către sânge la cord apoi prin marea circulaţie la toate ţesuturile organismului, inclusiv la ţesutul nervos. Capilarele din ţesutul nervos aduc sângele încărcat cu oxigen în contact strâns cu neuronii. Pe baza gradientului de concentraţie, oxigenul difuzează din sânge în fluidul interstiţial şi din fluidul interstiţial în fluidul intracelular al neuronilor. Difuziunea se realizează rapid numai dacă vasul capilar este în contact

[1] În anul 1628, William Harvey, părintele fiziologiei cardiovasculare, a demonstrat că inima este organul care propulsează sângele în vase sanguine din cadrul unui sistem circulator. Până la Harvey se considera că sângele curge de la cord la vasele sanguine şi apoi se reîntoarce la cord pe principiul fluxului şi refluxului, într-un mod asemănător celui în care aerul pătrunde şi apoi este eliminat din pulmoni. Harvey a demonstrat că sistemul cardiovascular este un sistem circulator închis alcătuit din cord ca organ propulsor al sângelui şi un sistem de vase sanguine reprezentat de artere, capilare şi vene.

Scanned with OKEN Scanner

strâns cu neuronul. Distanța dintre sângele capilar și neuron trebuie să fie sub 100 μm pentru a asigura o difuziune rapidă a oxigenului. Sub distanța de 100 μm, difuziunea oxigenului se face într-un interval de timp de 1–5 s. Dacă această distanță ar crește la câțiva milimetri, difuziunea s-ar realiza în câteva minute, iar dacă ar atinge câțiva centimetri – în câteva ore.

CIRCULAȚIA PULMONARĂ ȘI CIRCULAȚIA SISTEMICĂ

Așa după cum este prezentat în figura 4.1, sângele este pompat din ventriculul stâng prin aortă. Aorta se divide și subdivide formând numeroase artere care distribuie sânge oxigenat, prin arteriole și capilare, la toate organele corpului, cu excepția pulmonilor. Ramificațiile aortei către diferite organe sunt aranjate în **paralel.**

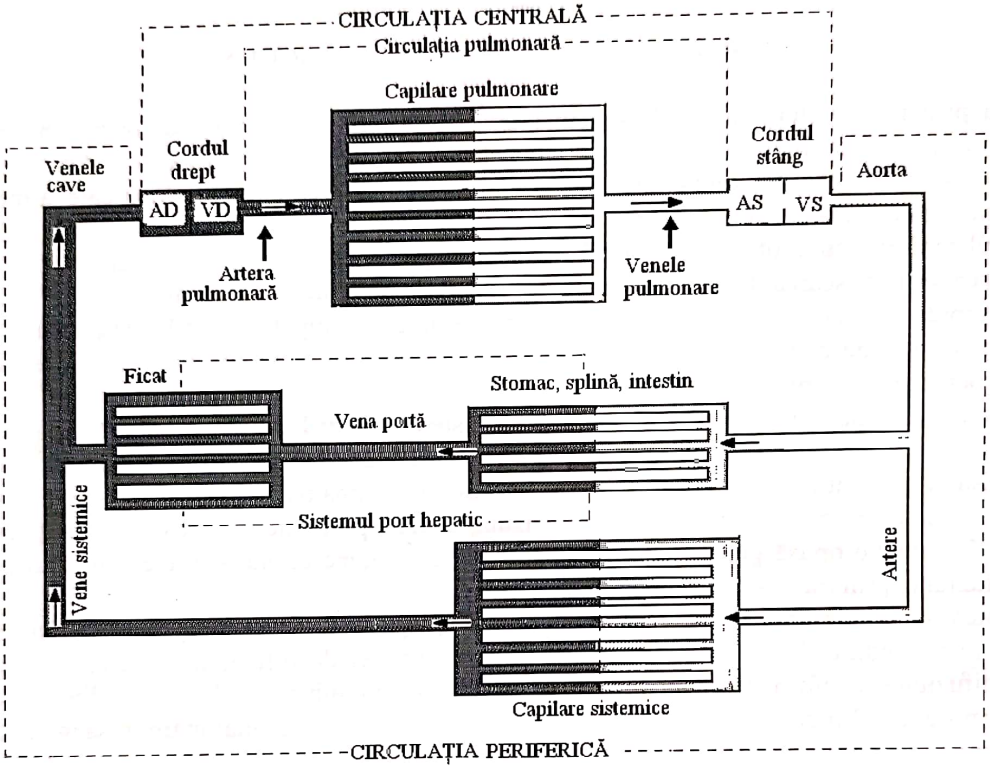


Figura 4.1. Schema generală a circulației pulmonare și a circulației sistemice, cu detalierea sistemului port hepatic. Se constată că circulația pulmonară și circulația sistemică sunt aranjate în serie în timp ce ramificațiile circulațiilor respective sunt aranjate în paralel. Săgețile subțiri indică sensul de circulație al sângelui (original).

După traversarea capilarelor din organele irigate, sângele este drenat în vene. Venele mici confluează în vene cu calibru mai mare, în final, sângele venos fiind drenat în venele cave cranială și caudală, care îl conduc în atriul drept. Circulația sângelui pornind de la ventriculul stâng, prin aortă, la toate organele cu reîntoarcerea prin venele cave, în atriul drept, este denumită **circulație sistemică**. Deoarece circulația sistemică irigă toate țesuturile organismului, cu excepția celui pulmonar, ea este frecvent denumită *circulație periferică*. Circulația sistemică are ca punct de plecare aorta și ca punct terminus vena cavă.

Sângele ajuns în atriul drept este trecut în atriul stâng. Din atriul stâng, sângele este propulsat prin arterele pulmonare. Arterele pulmonare se ramifică în artere din ce în ce mai mici, formând, în final, capilare pulmonare. Sângele din capilarele pulmonare este drenat de venele pulmonare care îl conduc la atriul stâng. Circulația sângelui de la ventriculul drept, prin arterele pulmonare, la pulmoni, cu reîntoarcerea lui prin venele pulmonare, la atriul stâng, se numește **circulație pulmonară**. Circulația pulmonară împreună cu cordul alcătuiesc *circulația centrală*. Sângele intră în circulația centrală prin vena cavă și părăsește sistemul circulator central prin aortă. Circulația sistemică și circulația pulmonară sunt aranjate în **serie**.

Scanned with OKEN Scanner

SISTEMELE VASCULARE PORTE

La o trecere prin circulaţia sistemică, sângele parcurge un singur pat capilar înainte de a fi colectat în vene şi a fi drenat spre cord. Există trei excepţii de la această regulă. Prima este cea a circulaţiei splanchnice: sângele care părăseşte capilarele splenice, gastrice sau mezenterice pătrunde în vena portă. Vena portă transportă sângele în ficat, unde sângele trece printr-un alt set de capilare, înainte de a se reîntoarce la cord. Acest aranjament *în serie* a două paturi capilare sistemice se numeşte **sistem port**. Sistemul port din circulaţia splanchnică permite substanţelor nutritive absorbite din tractusul gastrointestinal să fie eliberate în ficat pentru a fi prelucrate în vederea stocării, sau să treacă mai departe în circulaţia generală.

Rinichii conţin cel de-al doilea sistem port (în care sângele traversează două paturi capilare în serie), reprezentat de capilarele glomerulare, din care sângele drenat se distribuie capilarelor peritubulare. Sistemul port renal permite rinichilor reglarea conţinutului în apă, electroliţi şi alte substanţe din sânge.

Cel de-al treilea sistem port este în encefal, unde constituie un important sistem de control al secreţiei hormonale pituitare (hipofizare): după traversarea capilarelor din hipotalamus (reţeaua primară), sângele pătrunde în capilarele hipofizei anterioare (reţeaua secundară, vezi capitolul *Endocrinologie*, subcapitolul *Sistemul port venos hipotalamo-hipofizar*).

REPARTIZAREA MASEI SANGUINE ÎN SISTEMUL CIRCULATOR

La un animal în repaus, aproximativ 25% din volumul sângelui se află în circulaţia centrală şi 75% în circulaţia sistemică (tabelul 4.1).

Tabelul 4.1

Distribuirea procentuală a sângelui în sistemul cardiovascular la câine
(după Cunningham, J.G., *Handbook of veterinary physiology*, 1992)

Între circuitul pulmonar şi cel sistemic	**Procentul (%)**
Vasele pulmonare şi cord	25
Vasele sistemice	75
În circuitul sistemic	
Artere şi arteriole	15
Capilare	5
Venule şi vene	80

Sângele care pătrunde în aortă se distribuie în procent de aproximativ 20% circulaţiei splanchnice, 20% rinichilor, 20% muşchilor scheletici, 15% creierului, 3% arterelor coronare, iar diferenţa se distribuie pielii, oaselor şi celorlalte structuri, nemenţionate.

Majoritatea sângelui din circulaţia sistemică se află în vene, şi doar o mică fracţie se află în artere, arteriole şi capilare. De aceea, venele sunt considerate rezervoare de sânge ale sistemului circulator. Arterele sunt conducte de înaltă presiune pentru transportul sângelui la capilare. Arteriolele sunt porţile circulaţiei sistemice; ele se contractă sau se relaxează controlând astfel debitul sanguin către fiecare pat capilar. Deşi cantitatea de sânge din vasele capilare reprezintă doar o mică fracţie din sângele sistemic, aceasta este importantă deoarece reprezintă fracţia din/prin care se face schimbul difuzional de substanţe hrănitoare, gaze respiratorii etc. cu fluidul interstiţial.

RELAŢIA DINTRE DIAMETRUL VASCULAR TOTAL ŞI VITEZA DE CIRCULAŢIE A SÂNGELUI ÎN SISTEMUL CIRCULATOR

Aorta aprovizionează cu sânge circa 45 000 artere terminale, fiecare dintre acestea formând peste 400 de arteriole. Fiecare arteriolă se ramifică în aproximativ 80 de capilare. Ramificaţiile sistemului arterial fiind de tip dicotomic, pe măsura creşterii gradului de ramificaţie, diametrul vascular total al sistemului circulator arterial creşte (tabelul 4.2).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 4.2

Geometria circulației sistemice la un câine de 30 kg
(după Cunningham, J.G., *Textbook of veterinary physiology*, 1992)

Vasele sanguine	Numărul total	Diametrul (mm)	Aria totală a secțiunii (cm^2)	Lungimea (cm)	Viteza de curgere (cm/sec)	Presiunea medie (mmHg)
Aortă	1	20,0	3,1	40,0	13,0	98
Artere mici	45 000	0,14	6,9	1,5	6,0	90
Arteriole	20 000 000	0,030	140,0	0,2	0,3	60
Capilare	1 700 000 000	0,008	830,0	0,05	0,05	18
Venule	130 000 000	0,020	420,0	0,1	0,1	12
Vene mici	73 000	0,27	42,0	1,5	1,0	6
Venă cavă	1	24,0	4,5	34,0	9,0	3

În aortă, viteza de curgere a sângelui este de aproximativ 13 cm/s (Cunningham, 1992). La această viteză, sângele este transportat în toate regiunile corpului în mai puțin de 10 s. În țesuturi, suprafața totală de secțiune a sistemului arterial crescând, viteza de curgere a sângelui scade, ajungând la circa 0,5 mm/s în capilare (fig. 4.2). Viteza redusă de curgere a sângelui în capilare face ca traversarea capilarului să dureze 1–5 s, timp suficient pentru derularea schimburilor difuzionale între sângele capilar și fluidul interstițial. Diametrul capilarelor este ceva mai redus decât al unei hematii, astfel încât hematiile se strecoară cu greu prin lumenul lor, deformându-se. Din capilare, sângele este drenat de venule și apoi transportat rapid prin vene către cord. Capilarele prezintă nu numai sectorul cu cea mai redusă viteză de curgere a sângelui și cea mai mare arie totală de secțiune. Capilarele prezintă și cea mai mare suprafață totală. Suprafața totală a aortei, de exemplu, este de numai aproximativ 200 cm^2, în timp ce suprafața totală a pereților capilarelor este de aproximativ 200 000 cm^2. Această imensă suprafață de contact este importantă pentru asigurarea schimburilor difuzionale.

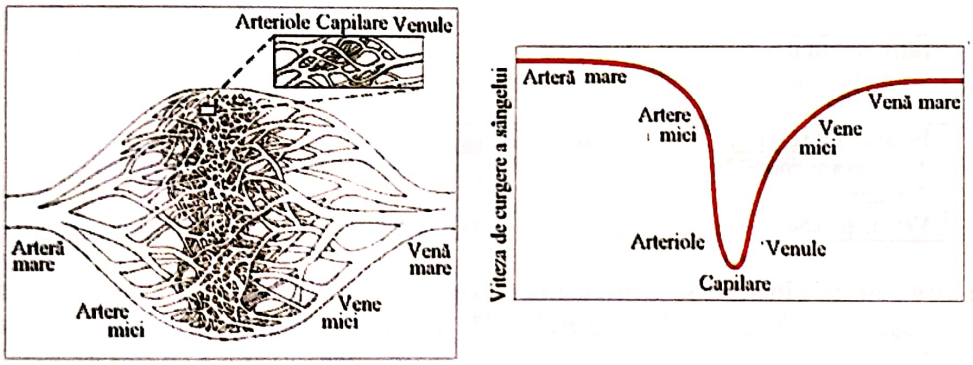


Figura 4.2. Relația dintre suprafața totală de secțiune a vaselor și viteza de curgere a sângelui : pe măsură ce arterele se ramifică formând arteriole și capilare, suprafața totală de secțiune a vaselor sanguine crește astfel că viteza de curgere a sângelui scade. Pe măsură ce sângele din capilare este colectat în venule și vene, suprafața totală de secțiune scade, astfel că viteza de curgere a sângelui crește din nou (după Cunningham, J.G., *Handbook of veterinary physiology*, 1992, redesenat și modificat).

FIZIOLOGIA CORDULUI

GENERALITĂȚI

Cordul este un organ musculocavitar, cu activitate ritmică, cu rolul de a pompa sângele în sistemul circulator. Partea musculară a cordului, cunoscută sub numele de *miocard*, formează pereții cordului. La exterior, miocardul este acoperit de foița viscerală a *pericardului*, iar la interior este căptușit de *endocard*. Fibrele musculare sunt aranjate astfel încât, atunci când ele se contractă, sângele este ejectat din cavitățile

Scanned with OKEN Scanner

cardiace. În alcătuirea cordului intră două pompe distincte: *cordul drept* şi *cordul stâng*. Fiecare dintre acestea constă din câte o pompă pulsatilă bicamerală, alcătuită dintr-un *atriu* şi un *ventricul* (fig. 4.3). Atriile au funcţia de rezervor sanguin şi de poartă de intrare spre ventricul, acţionând, însă, şi ca pompă de forţă redusă, care realizează o mică umplere ventriculară suplimentară la sfârşitul fiecărei sistole. Ventriculele asigură principala forţă de propulsie a sângelui, atât în circulaţia pulmonară (ventriculul drept) cât şi în cea sistemică (ventriculul stâng). La fiecare contracţie a muşchiului cardiac, sângele este pompat de ventriculul drept în circulaţia pulmonară şi de ventriculul stâng în circulaţia sistemică. Orificiile de comunicare dintre atrii şi ventricule sunt prevăzute cu valvule. Valvula dintre atriul şi ventriculul drept prezintă trei flapsuri (cuspide) fiind denumită şi *valvulă tricuspidă*. Valvula dintre atriul şi ventriculul stâng prezintă două flapsuri, fiind denumită *valvulă bicuspidă* (sau mitrală). Activitatea cordului este automată, automatismul fiind asigurat de formaţiuni aflate în structura acestuia (sistemul excitoconducător, vezi mai jos).

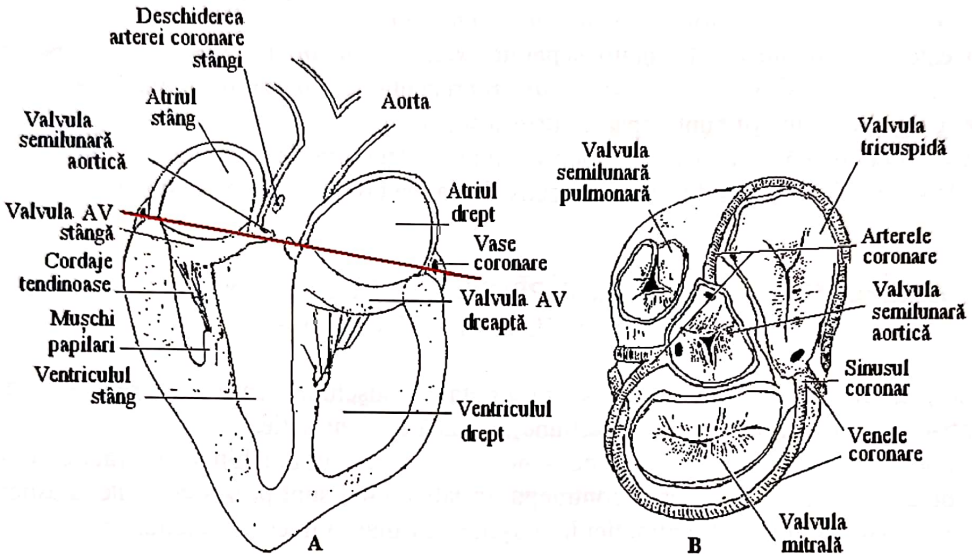


Figura 4.3. Valvulele cardiace. A. Secţiune longitudinală, fără prezentarea originii arterei pulmonare şi a valvulei sale semilunare. B. Secţiune transversală după linia (în roşu) prezentată la punctul A (după Reece, W.O., *Physiology of domestic animals*, 1996).

ORGANIZAREA FUNCŢIONALĂ A MIOCARDULUI

Funcţia majoră a fibrei miocardice, contracţia, se realizează, ca şi în cazul fibrei musculare scheletice, cu participarea aceloraşi sisteme intracelulare: sistemul de cuplare a excitaţiei cu contracţia (reticulul sarcoplasmic şi sistemul de tubuli „T" rezultat din invaginarea sarcolemei), sistemul contractil (miofilamentele) şi sistemul energogen (mitocondriile). Având o organizare sarcomerică identică cu a muşchilor striaţi scheletici, fibrele miocardice se contractă prin mecanisme asemănătoare acestora, dar cu unele particularităţi.

Fiecare contracţie a muşchiului cardiac este iniţiată de un potenţial de acţiune care se propagă de la o celulă la alta, în toată masa miocardului. Din punct de vedere electric, cordul se comportă ca o singură celulă, fiind considerat un *sinciţiu* funcţional (literal, „aceeaşi celulă"). Celulele miocardului sunt „legate" electric una de cealaltă, ceea ce le deosebeşte de muşchiul scheletic (vezi mai jos). Această legătură face posibilă propagarea potenţialului de acţiune în întregul cord.

Bazele structurale ale abilităţii cordului de a funcţiona ca un sinciţiu electric sunt evidenţiabile cu ajutorul microscopului optic. La microscopul optic, miocardul apare ca fiind alcătuit din celule (fibre) musculare cardiace, individuale, anastomozate, cu unul sau doi nuclei, aranjate de regulă paralel. Fibrele cardiace prezintă aspect striat, ca şi fibrele musculare scheletice. Una din diferenţele structurale între muşchiul scheletic şi cel cardiac este reprezentată de *discurile intercalare*. Aceste discuri conţin *joncţiuni nexi* sau *gap*, prin care potenţialul de acţiune dintr-o celulă musculară cardiacă poate pătrunde într-o celulă musculară cardiacă adiacentă.

Scanned with OKEN Scanner

Striaţiunile muşchiului cardiac au aceeaşi bază structurală cu ale muşchiului scheletic. Examenul în microscopia electronică al fibrei musculare cardiace relevă prezenţa în structura acesteia a câtorva sute de miofibrile. Fiecare miofibrilă prezintă o schemă repetitivă de benzi întunecate şi benzi clare: banda A şi banda I. Aliniamentul acestor benzi în fibre alăturate determină aspectul striat al fibrei musculare, în întregime. Fiecare unitate repetitivă de benzi miofibrilare formează un *sarcomer* (cuvântul semnifică „muşchi mic"). Sarcomerul este subunitatea morfologică şi funcţională a muşchiului cardiac. Un sarcomer este zona de miofibrilă cuprinsă între două discuri Z, având lungimea de aproximativ 100 µm. Fiecare sarcomer este alcătuit din filamente subţiri şi filamente groase. Filamentele subţiri sunt ataşate de discurile Z şi interdigitează cu filamentele groase. Filamentele subţiri sunt alcătuite din molecule de *actină*. Filamentele groase sunt alcătuite din molecule de *miozină*. Extremităţile moleculelor de miozină proemină la suprafaţa filamentului şi formează punţi cu filamentele subţiri învecinate. Alunecarea filamentelor subţiri printre filamentele groase în ciclul excitaţie-contracţie determină scurtarea fiecărui sarcomer, în parte, şi a fibrei musculare, în ansamblu (vezi capitolul 9, *Sistemul locomotor*).

Cordul este alcătuit din două sinciţii separate: *sinciţiul atrial*, reprezentat de masa musculară care formează pereţii atriilor, şi *sinciţiul ventricular*, reprezentat de masa musculară care formează pereţii ventriculelor. Cele două sinciţii sunt separate prin ţesut muscular fibros. Ţesutul fibros este structura care asigură izolarea funcţională a celor două sinciţii. Singura structură de legătură între atrii şi ventricule este reprezentată de sistemul excitoconducător, respectiv de banda comună His a acestui sistem (vezi mai jos).

BATMOTROPISMUL MIOCARDULUI: PROPRIETĂŢILE POTENŢIALULUI DE ACŢIUNE AL FIBREI MUSCULARE CARDIACE

Batmotropismul, sau *excitabilitatea*, este proprietatea muşchiului cardiac în repaus de a răspunde la o excitaţie printr-o depolarizare (potenţial de acţiune), urmată de contracţie.

Diferenţele dintre muşchiul cardiac şi cel scheletic nu rezidă în biochimia contracţiei, ci în proprietăţile potenţialului de acţiune care declanşează contracţia. În tabelul 4.3 sunt prezentate câteva aspecte funcţionale comparative privitoare la iniţierea contracţiei în muşchiul cardiac şi în cel scheletic.

Tabelul 4.3

Secvenţa evenimentelor de iniţiere a contracţiei în muşchiul striat scheletic comparativ cu muşchiul striat cardiac (după Reece, W.O., 1996)

Muşchi scheletic	Muşchi cardiac
Potenţial de acţiune în motoneuronul somatic	Nu este necesar potenţialul de acţiune din neuronul motor; cordul complet denervată funcţionează automat
Eliberare de acetilcolină	–
Activarea receptorilor colinergici muscarinici din joncţiunea neuromusculară	–
Depolarizarea sarcolemei (potenţialul de placă)	Depolarizarea spontană a celulelor pacemaker (potenţial pacemaker)
Formarea potenţialului de acţiune în celula musculară, potenţial care nu se propagă la alte celule	Potenţialul de acţiune se formează în celulele pacemaker şi se propagă de la o celulă la alta în întregul cord
Mici cantităţi de Ca^{2+} pătrund prin canalele membranare rapide de Ca^{2+}, din mediul extracelular în citoplasmă	Cantităţi mari de Ca^{2+} pătrund în celulă prin canale lente
Eliberarea de Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmic	Eliberarea de Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmic
Legarea Ca^{2+} de troponină	Legarea Ca^{2+} de troponină
Formarea ciclurilor de punţi actomiozinice	Formarea ciclurilor de punţi actomiozinice
Contracţie musculară (scurtare)	Contracţie musculară (sistolă)
Retragerea Ca^{2+} în reticulul sarcoplasmic	Retragerea Ca^{2+} în reticulul sarcoplasmic
Ca^{2+} pătruns în celulă prin canalele rapide este pompat înapoi în fluidul extracelular	Ca^{2+} pătruns în celulă prin canalele lente este pompat înapoi în fluidul extracelular
Relaxare musculară	Relaxare musculară (diastolă)

Scanned with OKEN Scanner

Prima diferenţă majoră dintre muşchiul scheletic şi cel cardiac, privitoare la mecanismul iniţierii contracţiei, este aceea că, pentru formarea potenţialului de acţiune în muşchiul cardiac, nu este necesar potenţialul de acţiune al unui neuron motor. Contracţia muşchiului cardiac este iniţiată de celulele musculare speciale, denumite *pacemaker* (*stimulator*, structură care imprimă ritm funcţional), aflate în structura sistemului excitoconducător

Cea de-a doua diferenţă majoră dintre mecanismul de iniţiere a contracţiei muşchiului cardiac şi cel scheletic este aceea că potenţialul de acţiune se propagă de la o celulă miocardică la alta în tot muşchiul cardiac, prin intermediul discurilor intercalare.

Cea de-a treia particularitate a excitabilităţii muşchiului cardiac este durata lungă a potenţialului de acţiune (fig. 4.4). Potenţialul de acţiune miocardic este mult mai lent, întârziind în acelaşi loc 100–250 ms (de 100 de ori mai mult decât potenţialul muşchiului scheletic). Prelungirea potenţialului de acţiune este determinată, probabil, de modificarea permeabilităţii membranare pentru ionii de potasiu, sodiu şi calciu.

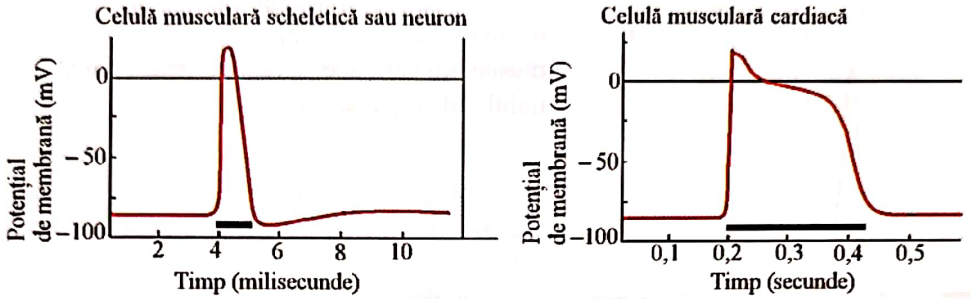


Figura 4.4. Durata şi aspectul grafic al potenţialului de acţiune din fibra musculară scheletică sau neuron (stânga), comparativ cu potenţialul de acţiune din fibra musculară cardiacă (dreapta). Barele de sub fiecare potenţial indică durata perioadei refractare absolute. Se constată diferenţa imensă între durata potenţialului de acţiune al fibrei musculare scheletice şi a neuronului, de circa 1 msec, comparativ cu cea a fibrei musculare cardiace, de circa 250 ms (după J.G. Cunningham, *Handbook of veterinary physiology*, 1992, redesenat şi modificat).

Rolul canalelor de calciu sarcolemale în prelungirea potenţialululi de acţiune. Canalele de calciu sarcolemale sunt denumite şi *canale lente de calciu* deoarece rămân deschise timp de 100–250 ms, comparativ cu 1–2 ms cât rămân deschise canalele rapide de calciu din sarcolema muşchiului scheletic. Deoarece canalele lente de calciu rămân deschise o perioadă mai lungă, aproximativ de 10 ori mai mult calciu ionizat pătrunde în fibra musculară cardiacă decât în fibra musculară scheletică în timpul unui potenţial de acţiune. Singur, acest calciu nu poate determina apariţia unei contracţii, în schimb, el declanşează eliberarea calciului din reticulul sarcoplasmic, procesul fiind denumit *eliberare de calciu calciu-declanşată.* După trecerea potenţialului de acţiune, canalele lente de calciu se închid. Majoritatea calciului liber intracelular este pompat înapoi în reticulul sarcoplasmic. Calciul pătruns prin canalele lente este pompat înapoi, în fluidul extracelular. Ambele direcţii de pompare implică mecanisme active de transport, bazate, evident, pe existenţa şi funcţionarea pompelor ionice, deoarece pomparea se face împotriva gradientului de concentraţie. Odată cu restabilirea concentraţiei intracelulare de calciu, muşchiul cardiac se relaxează.

BATMOTROPISMUL MIOCARDULUI: ROLUL POMPELOR DE SODIU, POTASIU ŞI CALCIU ÎN PRELUNGIREA POTENŢIALULUI DE ACŢIUNE

Aşa după cum a fost prezentat deja, potenţialul de acţiune al fibrei miocardice durează de circa 100 de ori mai mult decât al fibrei musculare scheletice. Cu toate acestea, potenţialul de repaus (de aproximativ –80 mV) este menţinut prin aceleaşi mecanisme ca şi în cazul fibrei nervoase sau al celei musculare scheletice: în repaus, fibra miocardică prezentând o permeabilitate ridicată pentru potasiu (eflux) şi o permeabilitate scăzută pentru sodiu şi calciu (influx) (fig. 4.5). Deplasarea în sus a curbei potenţialului de acţiune în fibra miocardică este determinată de creşterea bruscă a permeabilităţii pentru sodiu (influx), ca şi în fibra nervoasă sau în fibra musculară scheletică. Vârful potenţialului de acţiune este atins în câteva milisecunde, după care

Scanned with OKEN Scanner

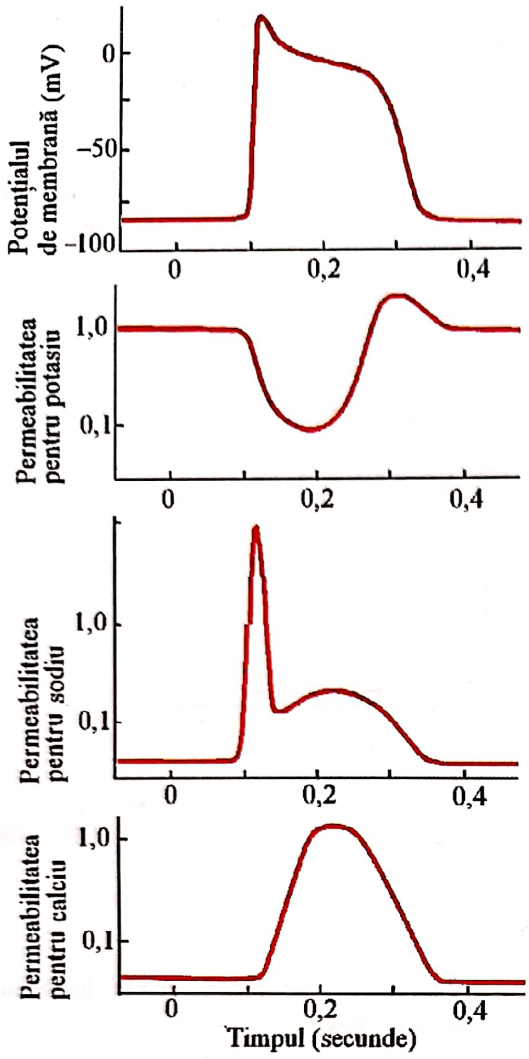


Figura 4.5. Prelungirea temporală a potențialului membranar de acțiune al unei celule musculare cardiace (sus) și factorii care o determină: permeabilitatea scăzută pentru potasiu (eflux), permeabilitatea crescută pentru sodiu (influx) și permeabilitatea crescută pentru calciu (influx) (după Cunningham J.G., *Textbook of veterinary physiology*, 1992).

permeabilitatea pentru sodiu începe să scadă, iar potențialul de membrană începe să revină la valorile de repaus. Repolarizarea este, însă, întreruptă apărând un platou cu o durată de 100 ms. Acest platou are la bază trei cauze, care nu se regăsesc în cazul fibrei nervoase sau al celei musculare scheletice: 1) permeabilitatea pentru potasiu scade; 2) permeabilitatea pentru sodiu rămâne relativ ridicată, în locul scăderii la valorile de repaus; 3) permeabilitatea pentru calciu crește.

În timpul platoului, ionii de calciu din fluidul extracelular pătrund în celulă prin canalele lente de calciu. Platoul se termină când permeabilitatea celulelor pentru potasiu crește: efluxul de potasiu determină negativarea interiorului celulei. De asemenea, permeabilitatea pentru sodiu și calciu revine la valorile de repaus, ceea ce scade influxul acestor ioni pozitivi. În acest fel, celulele musculare cardiace se repolarizează până la valoarea potențialului de repaus.

PERIOADELE REFRACTARĂ ABSOLUTĂ ȘI REFRACTARĂ RELATIVĂ ALE MIOCARDULUI

În fazele 0, 1, 2 și o parte din faza 3 ale evoluției potențialului de membrană (fig. 4.6), miocardul nu poate fi depolarizat deoarece canalele voltaj-senzitive nu și-au încheiat ciclul de deschidere – închidere. Acestea constituie perioada refractară absolută (PRA). Ea explică imposibilitatea inducerii unei noi contracții înainte de finalizarea celei precedente și, consecutiv, imposibilitatea tetanizării mușchiului cardiac. Perioada refractară absolută este urmată de o perioadă refractară relativă (PRR), în care mușchiul cardiac răspunde doar la acțiunea stimulilor mai puternici decât în mod obișnuit. Urmează restabilirea potențialului de repaus (PR; faza 4) pe parcursul căruia cordul răspunde prin contracție la acțiunea stimulilor supraliminali.

În nervi, mușchi scheletici și miocard, perioada refractară durează tot atât timp cât și potențialul de acțiune, adică 1–2 ms în nerv și mușchiul scheletic și 100–250 ms în miocard.

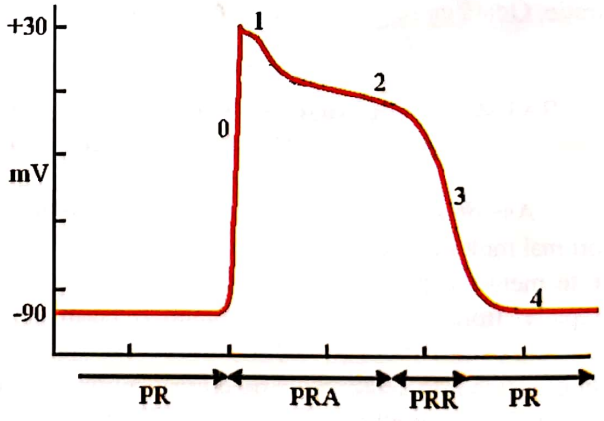


Figura 4.6. Suprapunerea perioadelor refractară absolută (PRA) și refractară relativă (PRR) pe durata potențialului de acțiune al fibrei miocardice contractile; PR = potențial de repaus. 0 – 4 = faze succesive ale evoluției potențialului membranar.

Scanned with OKEN Scanner

BATMOTROPISMUL MIOCARDULUI: ROLUL POTENȚIALULUI DE ACȚIUNE PRELUNGIT

În cazul mușchiului scheletic, durata unei contracții simple (de ordinul sutimilor de secundă) este mult mai mare decât durata potențialului de acțiune (de ordinul miimilor de secundă), astfel că pot apare mai multe potențiale de acțiune în timpul unei singure contracții (fig. 4.7). Rezultatul este prelungirea tensiunii contractile peste durata contracției determinate de un singur potențial de acțiune (fuziune), iar tensiunea contractilă rezultată este mai mare decât cea provenită de la un singur potențial de acțiune (sumație temporală). Fuziunea și sumația temporală permit gradarea și prelungirea tensiunii contractile în mușchii scheletici.

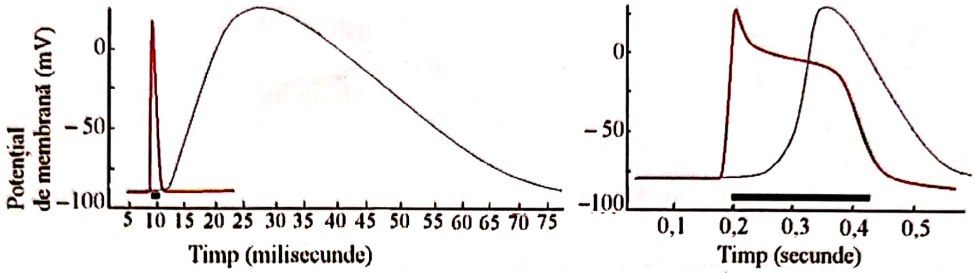


Figura 4.7. Raportul dintre durata potențialului de acțiune și durata contracției musculare în cazul mușchiului scheletic (*stânga*) și în cazul mușchiului cardiac (*dreapta*). Linia în roșu arată graficul potențialului de acțiune, iar linia în albastru – graficul contracției musculare. Linia groasă de sub grafică arată durata perioadei refractare. În cazul mușchiului scheletic, durata potențialului de acțiune și, deci, a perioadei refractare, este mult mai mică decât durata contracției, permițând fuziunea mai multor contracții. În cazul mușchiului cardiac, datorită perioadei refractare lungi, următoarea contracție poate să fie realizată doar după epuizarea contracției precedente (original).

În cazul mușchiului cardiac, însă, durata unei contracții este aproape egală cu durata potențialului de acțiune, deci cu durata perioadei refractare. Datorită perioadei refractare lungi, cordul nu poate susține o contracție continuă. Perioada refractară lungă a miocardului previne fuziunea și sumația contracțiilor cardiace, ceea ce asigură timpul necesar relaxării miocardului și reumplerii cavităților cardiace cu sânge, între sistole.

Existența perioadei refractare, cunoscută și sub numele de „legea inexcitabilității periodice a cordului", explică imposibilitatea tetanizării mușchiului cardiac.

BATMOTROPISMUL MIOCARDULUI: EXTRASISTOLA ȘI REPAUSUL PRELUNGIT

Mușchiul cardiac nu răspunde la stimuli în cursul perioadei refractare absolute. Dacă, însă, stimulii sunt aplicați în cursul perioadei de excitabilitate, înaintea stimulului fiziologic nodal, ei pot determina o depolarizare precoce a mușchiului cardiac, cu întreruperea relaxării cordului și apariția unei sistole în afara ritmului normal numită *extrasistolă*. Extrasistola împiedică, prin propria sa perioadă refractară, răspunsul cardiac la stimulul fiziologic sinusal următor. Datorită acestui fapt, extrasistola este urmată de un „repaus prelungit", miocardul contractându-se la următorul stimul sinusal. Amplitudinea extrasistolei este cu atât mai mare cu cât stimulul este aplicat mai târziu, către sfârșitul perioadei de relaxare.

Legea „tot sau nimic" a funcționării cordului, formulată de Bowditch, arată că, excitanții subliminali determină doar răspunsuri contractile gradate locale, care nu se pot propaga și nu pot determina o sistolă, iar excitanții liminali și supraliminali determină un răspuns contractil maximal pentru condițiile respective de funcționare a cordului, răspuns ale cărui amplitudine și durată nu depind de intensitatea excitantului.

AUTOMATISMUL CARDIAC: SISTEMUL EXCITOCONDUCĂTOR AL CORDULUI

Sistemul excitoconducător al cordului este un complex de celule specializate, cu rolul de a genera excitații ritmice și de a le conduce în întregul miocard, asigurând contracția ritmică a cordului. Celulele sistemului excitoconducător sunt grupate în următoarele structuri morfologice: *nodulul sinusal* sau *sinoatrial* (SA), *căile internodale*, *nodulul atrioventricular* (AV), *fasciculul atrioventricular* (His), *ramura comună*, *ramurile dreaptă* și *stângă* ale fasciculului His și *rețeaua de fibre Purkinje* (fig. 4.8).

Scanned with OKEN Scanner

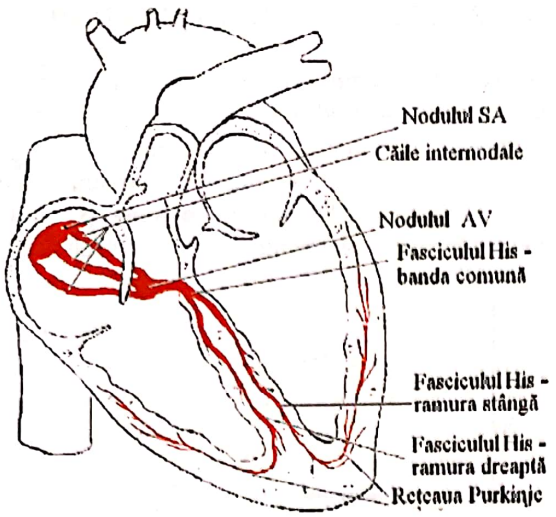


Figura 4.8. Sistemul excito-conducător al cordului de mamifer: nodulul sinoatrial (SA), căile internodale, nodulul atrioventricular (AV), fasciculul His şi reţeaua de fibre Purkinje. Fasciculul His reprezintă singura structură de legătură funcţională între miocardul atriilor şi cel al ventriculelor. Banda comună His se ramifică într-o ramură dreaptă ce coboară pe sub endocarul ventriculului drept, şi o ramură stângă, ce coboară pe sub endocardul ventriculului stâng.

Nodulul sinusal este reprezentat de un grup de celule musculare specializate, are formă elipsoidală cu lungimea, la om, de circa 15 mm, lăţimea de 3 mm şi grosimea de 1 mm şi este amplasat în peretele superolateral al atriului drept, în vecinătatea confluenţei cu vena cavă anterioară.

Căile internodale sunt reprezentate de trei fascicule care continuă nodul sinusal, străbătând pereţii atriali şi făcând legătura cu nodului AV. Nodului AV este amplasat în partea superioară a peretelui septal al atriului drept, imediat înapoia tricuspidei. Nodului AV se continuă cu fasciculul comun His, care străbate septul atrioventricular (fiind singura structură de legătură funcţională între miocardul atriilor şi cel al ventriculelor), apoi se bifurcă în două ramuri, dreaptă şi stângă, ce coboară pe sub endocardul ventricular către apexul ventriculelor, unde se răsfrâng, continuându-se şi ramificându-se, tot sub endocard, constituind reţeaua Purkinje.

AUTOMATISMUL CARDIAC: MECANISMUL DEPOLARIZĂRII SPONTANE A CELULELOR SISTEMULUI EXCITOCONDUCĂTOR

Proprietatea cordului de a-şi continua activitatea contractilă chiar şi în condiţiile izolării de orice influenţă nervoasă şi umorală a organismului se numeşte *automatism cardiac*. Originea automatismului cardiac o constituie sistemul excitoconducător al cordului. Toate celulele sistemului excitoconducător au proprietatea de a se depolariza spontan până la apariţia potenţialului de acţiune, dar la intensităţi şi cu viteze diferite. Celulele nodulului SA au cea mai mare capacitate şi viteză de depolarizare, impunând ritmul lor de depolarizare întregului sistem excitoconducător şi, deci, întregului cord. De aceea nodulul SA este denumit şi pacemaker cardiac (fig. 4.9).

Potenţialul de membrană al celulelor nodulului SA nu se menţine la valoarea de repaus. Valoarea acestui potenţial scade spontan până la atingerea voltajului de prag, moment în care declanşează formarea unui potenţial de acţiune.

Aşa după cum este prezentat în figura 4.9, stabilitatea potenţialului de repaus în fibra miocardică rezultă din permeabilitatea constantă pentru calciu, sodiu şi potasiu a membranei celulare. Depolarizarea poate fi determinată de creşterea permeabilităţii pentru calciu sau sodiu (ceea ce va determina influxul de calciu sau sodiu) sau de scăderea permeabilităţii pentru potasiu (ceea ce va determina scăderea efluxului de potasiu). Raportul dintre aceste permeabilităţi este cel care determină potenţialul de membrană. În celulele *pacemaker*, permeabilitatea pentru potasiu scade spontan, astfel încât celula se depolarizează către valoarea de prag. Pe măsură ce potenţialul de membrană se apropie de valoarea de prag are loc o creştere a permeabilităţii pentru calciu, ceea ce grăbeşte procesul de depolarizare. Odată atinsă valoarea de prag pentru declanşarea potenţialului de acţiune are loc o creştere bruscă a permeabilităţii pentru sodiu, creşterea, în continuare, a permeabilităţii pentru calciu şi scăderea, în continuare, a permeabilităţii pentru potasiu. În timpul potenţialului de acţiune, schimbările de permeabilitate pentru potasiu, sodiu şi calciu ale celulelor pacemaker sunt similare celor din celula cardiacă contractilă.

Scanned with OKEN Scanner

Deoarece miocardul este un sinciţiu este suficient ca o singură celulă a nodulului SA să se depolarizeze până la atingerea valorii de prag, pentru ca potenţialul de acţiune al acestei celule să se transmită întregului cord. Astfel, prima celulă *pacemaker* a cărei depolarizare atinge valoarea de prag determină o sistolă.

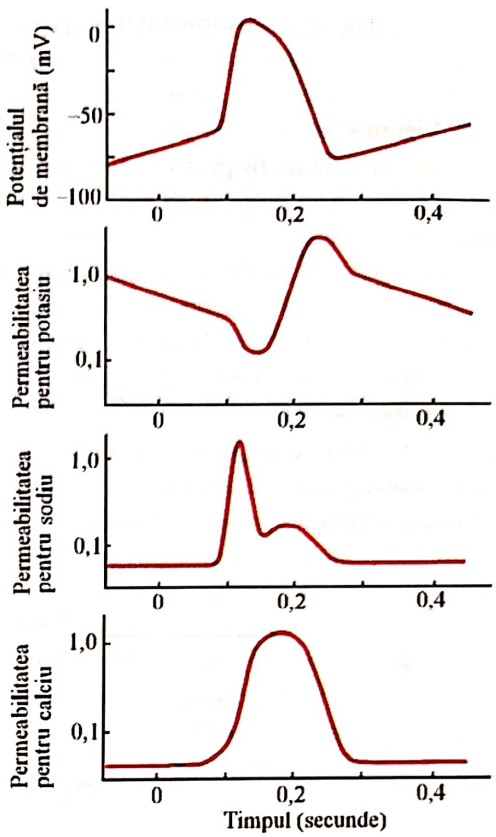


Figura 4.9. Depolarizarea spontană a unui pacemaker cu iniţierea unui potenţial de acţiune (sus). Depolarizarea spontană este rezultatul unei scăderi spontane şi progresive a permeabilităţii pentru potasiu (cea de-a doua curbă). Odată pragul de depolarizare atins, potenţialul de acţiune este produs prin scăderea, în continuare, a permeabilităţii pentru potasiu, împreună cu creşterea permeabilităţii pentru sodiu şi calciu (cele două curbe de jos).

RITMICITATEA – FUNCŢIA CRONOTROPĂ A CORDULUI

Frecvenţa contracţiilor cardiace depinde de frecvenţa descărcărilor de potenţial din sistemul excitoconducător. Această frecvenţă depinde, la rândul ei, de panta depolarizării diastolice, adică de viteza cu care celulele nodulului SA se depolarizează până la voltajul de prag. Cu cât viteza acestei depolarizări este mai mare, cu atât frecvenţa descărcărilor de potenţial de acţiune este mai mare. Frecvenţa maximă a descărcărilor de potenţial o prezintă nodulul SA (140 descărcări de potenţial pe minut, la un câine de talie mijlocie). Celulele nodulului AV au o frecvenţă de descărcare de numai 40 de bătăi pe minut. Celulele fasciculului His şi cele ale reţelei Purkinje au frecvenţe de descărcare de potenţial mult mai mici. În condiţii normale, ritmul cardiac este impus de structura cu cea mai mare frecvenţă de descărcare: nodulul SA. Restul structurilor sistemului excitoconducător nu pot impune ritmul lor de descărcare activităţii cordului deoarece se vor depolariza primind potenţialul de acţiune propagat de la nodului sinusal. Celulele nodulului AV se depolarizează spontan până la valoarea de prag, dar mult mai lent decât celulele nodulului sinusal. De aceea, în condiţii normale, celulele nodulului sinusal ating primele pragul de depolarizare şi iniţiază potenţialul de acţiune în cord. La pătrunderea în nodulul AV, potenţialul de acţiune întâlneşte celulele *pacemaker* auxiliare în curs de depolarizare spontană. Potenţialul de acţiune provenind de la nodulul sinusal va depolariza imediat aceste celule pacemaker, până la voltajul de prag, ducând la formarea potenţialului de acţiune. Totuşi, dacă nodulul SA nu se mai depolarizează, atunci celulele pacemaker ale nodulului AV se pot depolariza până la voltajul de prag şi iniţiază contracţia ventriculară. Frecvenţa spontană a contracţiilor ventriculare impusă de *pacemaker*-ul AV este de doar aproximativ 40 de bătăi pe minut, la câine. Această frecvenţă este suficientă pentru a întreţine, totuşi, viaţa.

DROMOTROPISMUL CARDIAC: VITEZA DE CONDUCERE A POTENŢIALULUI DE ACŢIUNE ÎN SISTEMUL EXCITOCONDUCĂTOR AL CORDULUI

Potenţialul de acţiune generat de celulele nodulului SA se propagă în masa atrială cu o viteză de 0,3–0,5 m/s şi prin căile internodale, către nodului AV, cu o viteză de 1 m/s. Celulele nodulului AV reprezintă singura structură de legătură funcţională între atrii şi ventricule, separate de un strat de ţesut conjunctiv. Ţesutul conjunctiv nu produce şi nu conduce potenţiale de acţiune. Celulele nodulului AV conduc potenţialele de acţiune, dar viteza de propagare a acestor potenţiale este de 0,02–0,05 m/s (de 10 ori mai redusă decât în ţesutul atrial). Viteza redusă de conducere a potenţialelor de acţiune în nodulul AV asigură decalajul temporal între contracţia atriilor şi cea a ventriculelor, respectiv, asigură terminarea sistolei atriale înaintea începerii sistolei ventriculare. Din nodulul AV excitaţia este condusă la ramurile dreaptă şi stângă ale fasciculului His şi, în final, la reţeaua de fibre Purkinje. Fasciculul comun His, ramurile acestuia şi fibrele reţelei Purkinje conduc potenţialele de acţiune cu o viteză crescută la circa 4 m/s. În miocardul ventricular, viteza de conducere a potenţialului de acţiune scade la 0,3–0,5 m/s.

Scanned with OKEN Scanner

DROMOTROPISMUL CARDIAC – ROLUL ÎN ORGANIZAREA CRONOLOGICĂ A CONTRACŢIILOR CARDIACE

Figura 4.10 evidenţiază rolul celulelor sistemului conducător în *organizarea* cronologică a contracţiilor cardiace. În schema respectivă, excitaţia atriilor începe la timpul T = 0 s, când celulele nodulului SA ating voltajul de prag. În 0,1 s (v = 0,3 – 0,5 m/s), potenţialul de acţiune iniţiat de nodulul SA pătrunde în profunzimea peretelui celor două atrii, realizând depolarizarea lor completă, ceea ce determină contracţia aproape simultană a ambelor atrii. În acelaşi timp, potenţialul de acţiune străbate şi căile internodale (v = 1 m/s), atingând nodulul AV la timpul T = 0,04 s. În timp ce atriile sunt depolarizate, potenţialul de acţiune se propagă lent, de la o celulă la alta, prin nodulul AV. După traversarea nodulului AV, potenţialul de acţiune ajunge la fasciculele ventriculare, care îl propagă rapid (v = 4 m/sec) până la vârful apexului ventricular, pe care îl atinge la T = 0,17 s. De remarcat că parcurgerea nodulului AV durează 0,13 s (0,17–0,04 = 0,13). Cele 0,13 s necesare parcurgerii nodulului AV reprezintă întârzierea normală între depolarizarea atriilor şi depolarizarea ventriculelor. Potenţialul de acţiune ajunge la vârful fibrelor reţelei Purkinje la timpul T = 0,19 s, urmând parcurgerea miocardului ventricular.

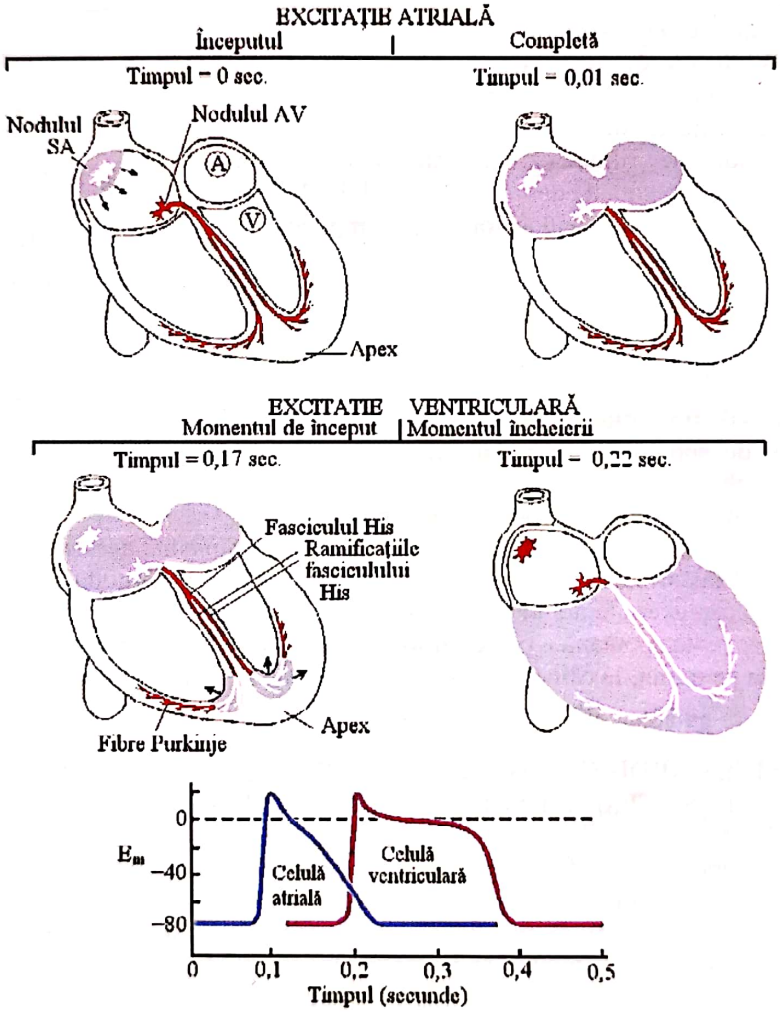


Figura 4.10. Patru faze cronologice ale activităţii cordului. În *stânga-sus* (la timpul T = 0 s), o celulă pacemaker din nodulul SA a atins pragul de depolarizare, iar un potenţial de acţiune începe să străbată atriul. În *dreapta-sus* (T = 0,1 s) potenţialul de acţiune a străbătut complet ambele atrii (toate celulele musculare atriale se află în platoul potenţialului lor de acţiune). În *stânga-jos* (T = 0,17 s), potenţialul de acţiune a străbătut banda comună His, atingând apexul ventricular. Puţin mai târziu (T = 0,22 s, *dreapta-jos*), potenţialul de acţiune a străbătut ambele ventricule: toate celulele ventriculare sunt în platoul potenţialului lor de acţiune.

Scanned with OKEN Scanner

Propagarea impulsului de la fibrele reţelei Purkinje (endocard) la epicard nu se face perpendicular pe suprafaţa cordului, ci urmează un traseu oblic, impus de spiralele muşchiului ventricular. Pentru ca impulsul să cuprindă întreaga masă a musculaturii ventriculare, mai sunt necesare încă 0,03 s. Depolarizarea ventriculară este completă la timpul T = 0,22 s, moment în care ventriculele se contractă. Din acest moment, atriile se repolarizează la valoarea de repaus, iar perioada lor refractară este încheiată. În continuare, atriile sunt susceptibile pentru următorul potenţial de acţiune. Potenţialul de acţiune care se propagă prin ventricule nu se poate propaga retrograd, prin nodulul AV, înapoi în atrii, nodulul AV funcţionând ca o poartă cu sens unic. Astfel, după excitaţia şi contracţia ventriculară, întregul cord se relaxează până când un nou potenţial de acţiune este generat de celulele nodulului SA.

NODULUL ATRIO-VENTRICULAR: PARTICULARITĂŢI FUNCŢIONALE ŞI FUNCŢII

Celulele nodulului AV acţionează ca pacemaker secundar. Ele se depolarizează spontan către valoarea de prag, dar mult mai lent decât celulele nodulului SA. De aceea, în condiţii normale, celulele nodulului SA ating primele pragul de depolarizare şi iniţiază un potenţial de acţiune miocardic.

În tabelul 4.4 sunt prezentate, pe scurt, cele cinci caracteristici electrice ale nodulului AV. Trei dintre aceste caracteristici sunt influenţate de către sistemul nervos.

Când potenţialul de acţiune pătrunde în nodulul AV, el întâlneşte celulele pacemaker în curs de depolarizare spontană către valoarea de prag, provoacă depolarizarea imediată până la valoarea de prag a acestor celule şi apariţia în acestea a potenţialului de acţiune. Când nodului SA nu mai funcţionează, sau când celulele de la marginea nodulului AV nu mai propagă potenţialele de acţiune, atunci celulele *pacemaker* ale nodulului AV ating, eventual, pragul de depolarizare şi iniţiază contracţia ventriculară. Frecvenţa contracţiilor ventriculare sub controlul nodulului AV este de numai 40 de bătăi cardiace pe minut la un câine în repaus, faţă de 140 de bătăi pe minut sub controlul nodulului SA.

Tabelul 4.4

Particularităţi funcţionale ale nodulului atrioventricular şi efectele sistemului nervos vegetativ asupra acestora

Specificare	Efectul simpaticului	Efectul parasimpaticului
Reprezintă singura cale de conducere între atrii şi ventricule	–	–
Viteză redusă de conducere (creează decalajul atrioventricular)	Creşte viteza (scurtează decalajul atrioventricular)	Scade viteza (măreşte decalajul atrioventricular)
Conducere cu sens unic (de la atrii la ventricule)	–	–
Se depolarizează spontan până la valoarea de prag (pacemaker auxiliar)	Măreşte viteza de depolarizare	Scade viteza de depolarizare
Prezintă perioadă refractară lungă	Scurtează perioada refractară	Lungeşte perioada refractară

O altă particularitate importantă a celulelor nodulului AV este aceea că prezintă o perioadă refractară foarte lungă, chiar mai lungă decât perioada refractară a ţesutului atrial sau ventricular contractil. Această perioadă refractară lungă a celulelor nodulului AV protejează ventriculele împotriva unei frecvenţe ridicate a excitaţiilor. Această funcţie protectoare este importantă în situaţiile în care frecvenţa potenţialelor de acţiune depăşeşte frecvenţa cu care ventriculele ar putea pompa eficient sângele.

TONUSUL CARDIAC

Proprietatea funcţională a cordului de a păstra o tensiune contractilă a fibrelor sale musculare chiar şi în diastolă se numeşte *tonus cardiac*. La realizarea tonusului cardiac participă două componente: o componentă intrinsecă, reprezentată de tensiunea elementelor contractile şi elastice, şi o componentă extrinsecă, reprezen-

Scanned with OKEN Scanner

tată de influenţe vegetative, în special simpatice. Tonusul cardiac diastolic creşte în simpatotonii şi scade, fără să dispară complet, după denervare. Starea de tensiune a miocardului în timpul diastolei condiţionează forţa de contracţie sistolică, conform legii cordului descrise de Franck şi Starling (vezi *Controlul intrinsec al activităţii cordului*).

ELECTROCARDIOGRAMA

Biocurenţii rezultaţi în activitatea de depolarizare şi repolarizare a cordului se propagă până la suprafaţa corpului. De la suprafaţa corpului, biocurenţii pot fi colectaţi, amplificaţi şi înregistraţi grafic. Înregistrarea grafică a activităţii electrice a cordului este cunoscută sub numele de *electrocardiografie,* iar grafica obţinută se numeşte *electrocardiogramă* (ECG).

Mecanismul prin care cordul produce voltaj electric la suprafaţa corpului este deosebit de complex. Pentru facilitarea înţelegerii acestui mecanism ne putem imagina un dipol electric într-un mediu bun conducător de electricitate (fig. 4.11). Un dipol este reprezentat de o pereche de electrozi (unul încărcat cu sarcini electrice pozitive, iar celălalt încărcat cu sarcini electrice negative), distanţaţi între ei. Un exemplu de dipol electric este o simplă baterie pentru iluminat. Dacă un astfel de dipol este amplasat într-un mediu conducător de electricitate (de exemplu, un vas cu soluţie de clorură de sodiu), prin soluţia respectivă va circula un curent electric: ionii cu sarcini electrice pozitive se vor deplasa de la electrodul pozitiv către electrodul negativ şi invers. Deplasarea ionilor creează o diferenţă de sarcini electrice în soluţie. Această diferenţă voltaică poate fi detectată prin plasarea electrozilor unui voltmetru la periferia soluţiei. În figura 4.11, electrodul amplasat în punctul A va măsura un voltaj pozitiv mai mare decât electrodul plasat în punctul B. Între punctele A şi B există o diferenţă voltaică determinată de numărul mai mare de sarcini pozitive în punctul A faţă de punctul B. Punctele C şi D din aceeaşi figură se află la distanţe egale faţă de cele două extremităţi, pozitivă şi negativă, ale dipolului, astfel că între electrozii amplasaţi în aceste puncte nu sunt diferenţe voltaice.

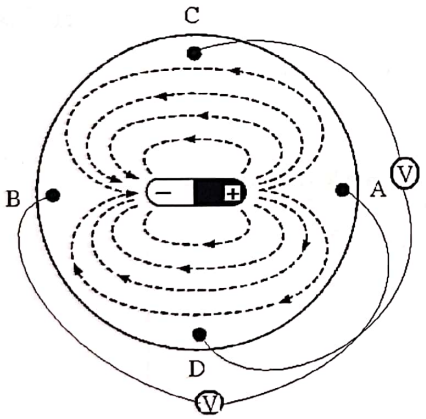


Figura 4.11. Câmpul voltaic creat de un dipol electric (de exemplu, o baterie de lanternă) într-un mediu bun-conducător de electricitate (de exemplu, un vas cu soluţie salină). Cu ajutorul unui voltmetru (V) poate fi detectată o diferenţă voltaică (tensiune electrică). În acest exemplu, punctul A prezintă sarcini electrice pozitive faţă de punctul B. Între punctele C şi D nu există diferenţe de tensiune electrică.

În figura 4.12, bateria din bazinul cu soluţie de clorură de sodiu este înlocuită cu o singură celulă musculară cardiacă. Există cinci situaţii privind diferenţele de voltaj între punctele A şi B pe de o parte şi punctele C şi D pe de altă parte.

În situaţia 1, celula prezintă un potenţial membranar de repaus, cu sarcini electrice pozitive pe toată suprafaţa celulei şi sarcini electrice negative în interiorul celulei. Din exterior, celula nu se prezintă ca un dipol electric, întreaga sa suprafaţă fiind acoperită cu acelaşi fel de sarcini electrice. De aceea diferenţele de voltaj între punctele A şi B precum şi între punctele C şi D sunt zero.

În situaţia 2, la extremitatea stângă a celulei s-a format un potenţial de acţiune. Acest potenţial se deplasează către extremitatea dreaptă a celulei. În acest caz, extremitatea stângă a celulei este depolarizată, iar extremitatea dreaptă prezintă, încă, potenţial de repaus. În această situaţie, celula formează un dipol electric, cu extremitatea dreaptă încărcată pozitiv şi extremitatea stângă încărcată negativ. În punctul A va fi înregistrat un voltaj pozitiv, comparativ cu punctul B. Între punctele C şi D diferenţa de voltaj va fi, însă, tot zero deoarece ambele puncte sunt distanţate egal faţă de extremităţile celulei.

Scanned with OKEN Scanner

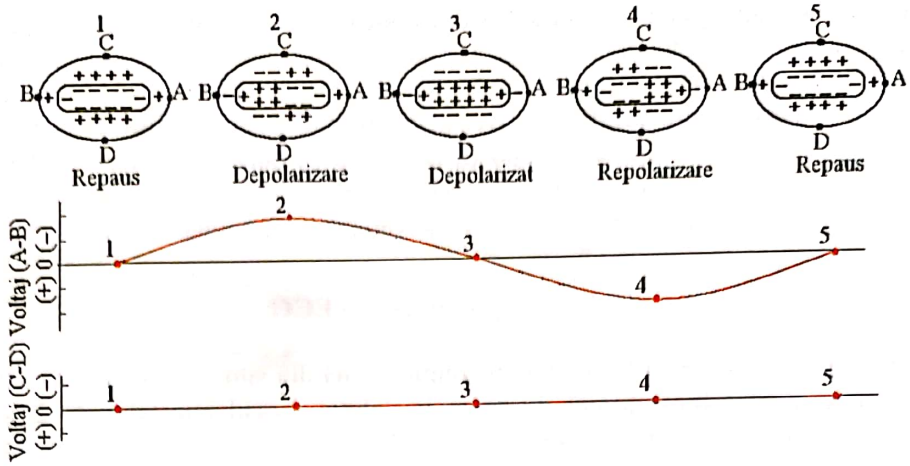


Figura 4.12. Comportamentul electric al unei celule musculare cardiace într-un vas cu soluție salină: între punctele A și B se realizează o diferență voltaică în timpul fazei de depolarizare sau repolarizare, nu și în perioada în care întreaga celulă se află într-o stare de polarizare uniformă. Între punctele C și D nu se creează diferențe voltaice (după. Cunningham J.G, modificat).

În situația 3, întreaga celulă este depolarizată, diferențele voltaice dintre diferite puncte din jurul său fiind zero.

În situația 4, celula se repolarizează, suprafața extremității stângi a celulei este acoperită cu sarcini pozitive, revenind la potențialul de repaus, în timp ce suprafața extremității drepte este, încă, acoperită cu sarcini electrice negative. Voltajul din punctul A este negativ, comparativ cu punctul B, deoarece exteriorul celulei este încărcat negativ la extremitatea dreaptă, și pozitiv la extremitatea stângă. Diferențele voltaice între punctele C și D sunt zero.

În situația 5, întreaga celulă a revenit la potențialul de repaus, astfel că voltajul în punctul A, față de punctul B, este din nou zero. Între punctele C și D diferențele de voltaj sunt în continuare zero.

În figura 4.13 este prezentată grafic desfășurarea ECG unui cord (în locul unei singure celule) amplasat într-un bazin cu soluție de clorură de sodiu; cordul, fiind un sincițiu funcțional, acționează ca o celulă uriașă. Graficele de lângă desen ilustrează voltajele electrice detectabile de către electrozi amplasați la periferia bazinului în timpul depolarizării atriilor. În repaus, fiecare celulă miocardică este încărcată cu sarcini electrice pozitive la suprafață și sarcini electrice negative la interior. Astfel, întregul cord, văzut ca o uriașă celulă, prezintă sarcini electrice pozitive pe întreaga sa suprafață, astfel încât electrozii amplasați în diferite puncte ale bazinului nu înregistrează tensiuni voltaice. Când celulele nodulului SA se depolarizează, ele inițiază

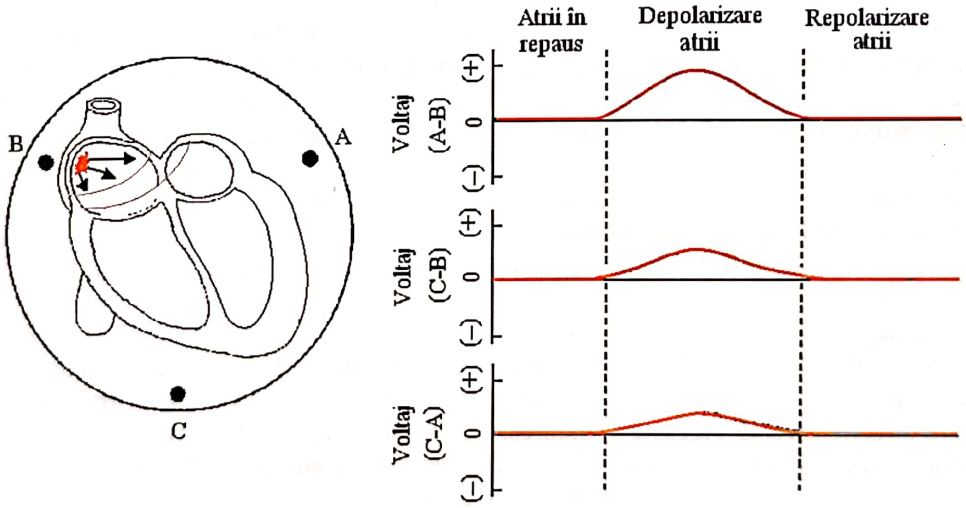


Figura 4.13. Comportamentul electric al atriilor unui cord în repaus plasat într-o soluție salină: între electrozii A , B și C nu există diferențe voltaice. În schimb, în timpul depolarizării, între punctele A și B, C și B, C și A se creează diferențe de voltaj, cu diferențe de amplitudine, în funcție de direcția de propagare a undei de depolarizare (după Cunningham J.G., 1992).

Scanned with OKEN Scanner

un potențial de acțiune care se propagă în întreg atriul drept, apoi în atriul stâng. În timpul depolarizării atriale, celulele atriale din apropierea nodulului SA devin încărcate cu sarcini electrice negative la exterior, în timp ce la partea inferioară a atriului drept și în atriul stâng, celulele musculare, aflate încă în repaus, prezintă suprafața externă încărcată încă cu sarcini electrice pozitive. Astfel depolarizat, atriul se comportă ca un dipol electric înclinat în jos și către atriul stâng. Deoarece atriul drept este pozitiv comparativ cu atriul stâng, în punctul C voltajul este pozitiv față de punctul B, ca și față de punctul A. Aceste diferențe voltaice sunt reprezentate grafic. Odată atriile depolarizate (respectiv, toate celulele atriale sunt în perioada de platou a potențialului de acțiune), diferențele de potențial din toate variantele de amplasare a electrozilor revin la zero.

Undele și segmentele ECG

În cazul cordului *in situ,* locul bazinului cu soluție salină din situațiile imaginate anterior este luat de fluidele extracelulare, care conțin clorură de sodiu în soluție. Locul punctelor A, B și C din situațiile anterioare este luat de membrul stâng anterior, membrul drept anterior și, respectiv, membrul stâng posterior (fig. 4.14). Variantele de amplasare a electrozilor pe cele trei membre se numesc **derivații** și sunt notate astfel: derivația I, membrul stâng anterior – membrul drept anterior, derivația II, membrul drept anterior – membrul stâng posterior și derivația III, membrul stâng anterior – membrul stâng posterior.

ECG prezintă deflexiuni ale curbei sale situate deasupra sau sub o linie comună denumită linie izoelectrică. Deflexiunile situate deasupra liniei izoelectrice sunt pozitive, iar cele situate sub linia izoelectrică sunt negative. Ele se repetă ciclic.

Un ciclu ECG începe cu depolarizarea atriilor, depolarizare care determină pe ECG o primă deflexiune, pozitivă (amplasată deasupra liniei izoelectrice), denumită *unda P* (fig. 4.14a). La sfârșitul depolarizării atriilor, respectiv, la sfârșitul undei P, voltajul ECG revine la linia izoelectrică. În acest moment, potențialul de acțiune străbate nodulul AV și prima parte a fasciculului His. Aceste țesuturi sunt atât de reduse ca masă, încât ele nu creează o diferență de voltaj detectabilă la suprafața corpului.

Următoarele diferențe voltaice detectabile la suprafața corpului sunt cele asociate cu depolarizarea ventriculelor. Prima parte a acestui eveniment este depolarizarea septului interventricular (fig. 4.14b). Această primă fază a depolarizării ventriculare determină doar o mică diferență voltaică (unda Q, negativă) vizibilă în derivația I, membrul stâng anterior prezentând o ușoară încărcătură electrică pozitivă comparativ cu dreptul anterior.

Următorul eveniment în depolarizarea ventriculară este o undă amplă și pozitivă, denumită *unda R* (fig. 4.14c). Pentru a înțelege de ce unda R este pozitivă și amplă este important de reamintit că, în timpul depolarizării ventriculare, ramurile dreaptă și stângă conduc potențialul de acțiune către apexul ventricular. De aici, rețeaua Purkinje conduce potențialul de acțiune pe pereții interiori ai ventriculelor. Apoi, unda de depolarizare străbate pereții ventriculari. În acest moment, fața internă a ventriculelor este negativă, iar fața externă este pozitivă. Efectul electric net al depolarizării ventriculare este formarea unui imens dipol electric, orientat diagonal în jos (caudal) și către stânga corpului. Dipolul electric este orientat spre stânga din două motive. În primul rând, axul cardiac este înclinat spre stânga. În al doilea rând, ventriculul stâng este mult mai masiv decât ventriculul drept, astfel că potențialul de acțiune care străbate peretele ventriculului stâng domină electric asupra potențialului de acțiune care străbate peretele ventriculului drept. Rezultatul este o undă R amplă și pozitivă.

După ce potențialul de acțiune a străbătut pereții ambelor ventricule, diferența de voltaj înregistrată la suprafața corpului revine la zero. Apoi, la sfârșitul depolarizării ventriculare, apare uneori o undă negativă de mică amplitudine și de scurtă durată, denumită *unda S*, vizibilă bine în derivația I, așa după cum se observă la punctul *d* al figura 4.14.

În procesul depolarizării ventriculare sunt produse trei unde denumite *undele QRS* sau *complexul QRS.*

La punctul *e* din figura 4.14 sunt prezentate evenimentele electrice determinate de repolarizarea ventriculelor. Dacă unda de depolarizare străbate peretele ventricular de la interior la exterior, unda de repolarizare are direcție inversă. Aceasta se datorează faptului că suprafața externă a ventriculelor este ultima care se depolarizează, dar și prima care se repolarizează. Celulele musculare din apropierea suprafeței externe a ventriculelor au o durată a potențialului de acțiune mai scurtă decât cele aflate în apropierea suprafeței interne ventriculare. Repolarizarea ventriculară creează un alt dipol electric, cu extremitatea negativă orientată cranial și către dreapta. Astfel, repolarizarea ventriculară creează un voltaj pozitiv în membrul posterior stâng față de cel drept. Unda pozitivă sau negativă care rezultă este denumită *unda T.*

Scanned with OKEN Scanner

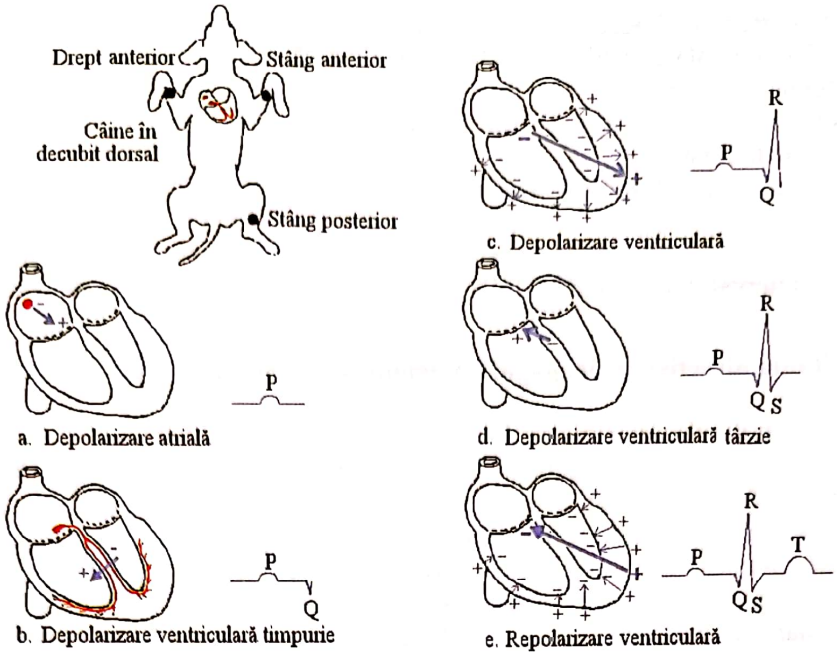


Figura 4.14. Succesiunea diferențelor voltaice dintre membrul anterior stâng (analog punctului A din figura 4.13) și membrul anterior drept (analog punctului B din figura 4.13) create pe măsură ce potențialul de acțiune cardiac străbate atriile și ventriculele (pentru explicații complete, vezi în text) (după J.G. Cunningham, *Textbook of veterinary physiology*, 1992, modificat).

În concluzie, unda P este determinată de depolarizarea atriilor, complexul QRS este determinat de depolarizarea ventriculelor, iar unda T este determinată de repolarizarea ventriculelor. Pe electrocardiograma normală, repolarizarea atriilor nu apare deoarece nu produce un dipol electric. Deoarece undele ECG corespund cu evenimentele electrice specifice ale cordului, durata dintre aceste unde poate servi în scopul determinării duratei respectivelor evenimente.

În figura 4.15 sunt prezentate principalele intervale și segmente ale ECG la câine, în derivația II:

– *Intervalul PR* (cu o durată de 0,1 – 0,2 s) este timpul necesar undei de depolarizare să străbată distanța de la nodulul SA la nodulul AV (în realitate este intervalul P-Q);

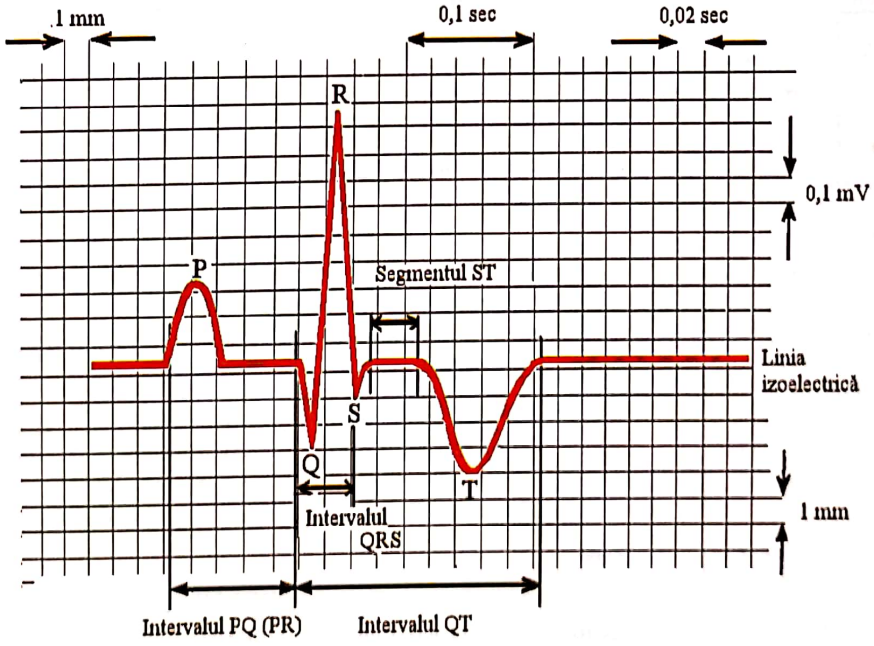


Figura 4.15. Electrocardiograma normală la câine, în derivația II. Amplitudinea undelor (pozitive sau negative) este măsurată în mV (1 cm = 1 mV). Diferitele intervale sunt măsurate în sutimi de secundă (1 mm = 0,02 s). La câine, unda T prezintă diferite configurații, în această schemă fiind prezentată ca undă negativă (Reece W.O., 1996, modificat după Tilley. *Essentials of canine and feline electrocardiography*, 3rd ed., Philadelphia, 1993).

Scanned with OKEN Scanner

– *Intervalul QRS* este timpul necesar depolarizării ventriculelor şi are o durată de aproximativ 0,1 s;
– Segmentul ST (cu durată variabilă) este durata de timp cât ventriculele sunt depolarizate (corespunde fazei 2 a potenţialului de acţiune);
– *Intervalul QT* (cu durată variabilă) este durata de la începutul depolarizării ventriculare până la sfârşitul repolarizării ventriculare.

Durata dintre două unde P succesive (*intervalul P–P*) corespunde cu durata de timp dintre două contracţii atriale. Intervalul P–P poate fi folosit pentru calculul numărului de contracţii atriale per minut (frecvenţa atrială). Durata dintre două unde R (*intervalul R–R*) corespunde cu durata dintre contracţiile ventriculare, astfel că intervalul R–R poate fi folosit pentru calculul frecvenţei ventriculare.

Importanţa direcţiei de propagare a depolarizării şi repolarizării ventriculare

Direcţiile opuse ale depolarizării şi repolarizării ventriculare capătă sens dacă se ia în consideraţie că depolarizarea conduce la contracţie musculară, iar repolarizarea la relaxare. În scopul de a crea o contracţie care să pompeze efectiv sângele, trebuie ca peretele interior al ambelor ventricule (subendocardul) să înceapă primul contracţia. Apoi, stratul extern al miocardului ventricular (subepicardul) presează asupra straturilor profunde care deja se contractă. Dacă ordinea ar fi inversată, pereţii exteriori ai ventriculelor s-ar contracta şi ar presa asupra straturilor profunde încă relaxate, fără a mai participa astfel la pompare. Invers, este normal ca relaxarea ventriculară să apară mai întâi în straturile externe şi apoi în straturile interne. Astfel, capătă sens ca straturile ventriculare externe să se depolarizeze ultimele şi să se repolarizeze primele.

Derivaţiile bipolare standard, derivaţiile augumentate şi derivaţiile precordiale. Triunghiul lui Einthoven

Pentru înregistrarea grafică a electrocardiogramei, electrozii de înregistrare se fixează la membrul stâng anterior, membrul drept anterior şi membrul stâng posterior, acest mod de amplasare formând un triunghi echilateral în jurul cordului, denumit *triunghiul lui Einthoven*, întocmai ca electrozii din figura 4.13. Aceste interconexiuni ale electrozilor formează cele trei *derivaţii bipolare standard* discutate deja. Ele reprezintă trei direcţii diferite de pe care se înregistrează amplitudinea şi durata dipolilor cardiaci. Pot fi utilizate pentru înregistrarea ECG *derivaţiile unipolare augumentate*: aV_R, aV_L şi aV_F (fig. 4.16). Derivaţia aV_R măsoară voltajul electrodului montat pe membrul drept anterior, în raport cu media voltajelor altor doi electrozi. Similar, aV_L şi aV_F măsoară voltajul electrozilor montaţi pe membrul stâng anterior şi, respectiv, stângul posterior, în raport cu media voltajelor provenite de la alţi doi electrozi.

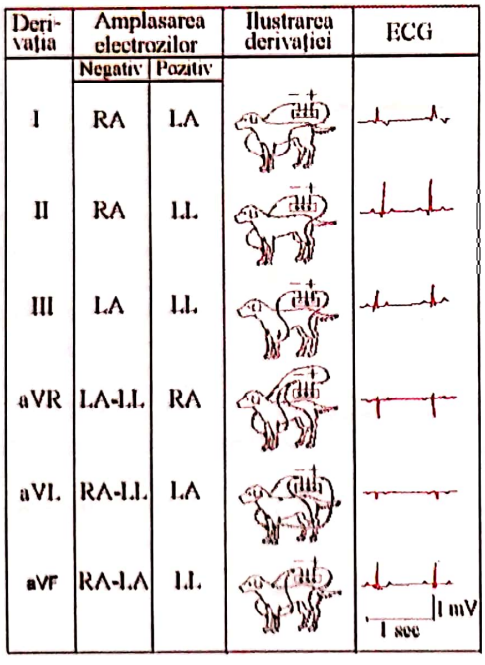


Figura 4.16. Diferite modele de amplasare a electrozilor (derivaţii) şi electrocardiogramele corespunzătoare la câine. RA = drept anterior; LA = stâng anterior; LL = stâng posterior (după W.O. Reece, 1996).

ECG poate fi înregistrată şi prin amplasarea unui electrod pe suprafaţa anterioară a toracelui. Acest electrod este conectat cu terminalul pozitiv al aparatului în timp ce terminalul negativ, denumit *electrod indiferent*, este conectat simultan la braţul stâng, braţul drept şi piciorul stâng. În acest sistem sunt înregistrate şase derivaţii precordiale standard, electrodul precordial fiind amplasat, pe rând, în şase puncte ilustrate pe diagramă: V_1, V_2, V_3, V_4, V_5, V_6. Acestea sunt *derivaţii precordiale* şi sunt utilizate mai mult în medicina umană.

CICLUL CARDIAC

Prin *ciclu cardiac* sau *revoluţie cardiacă* se înţelege secvenţa de evenimente ce se desfăşoară în timpul unei bătăi cardiace complete.

Scanned with OKEN Scanner

Fazele ciclului cardiac

Fazele ciclului cardiac sunt sistola şi diastola. Sistola este faza de contracţie a muşchiului cardiac, în care sângele este ejectat. Diastola este faza de relaxare a muşchiului cardiac, pe parcursul căreia cavităţile cardiace se umplu cu sânge.

Ciclul cardiac începe cu *sistola atrială*. Sistola atrială are ca efect pomparea activă a unei cantităţi de sânge din atrii în ventricule. Sistola atrială este urmată de *sistola ventriculară*, care realizează pomparea sângelui din ventricule în sistemul arterial (fig. 4.17). Sistola ventriculară este urmată de *diastola generală*. Prin urmare, în cursul unui ciclu cardiac se succed sistola atrială, sistola ventriculară şi diastola generală, după care ciclul se reia.

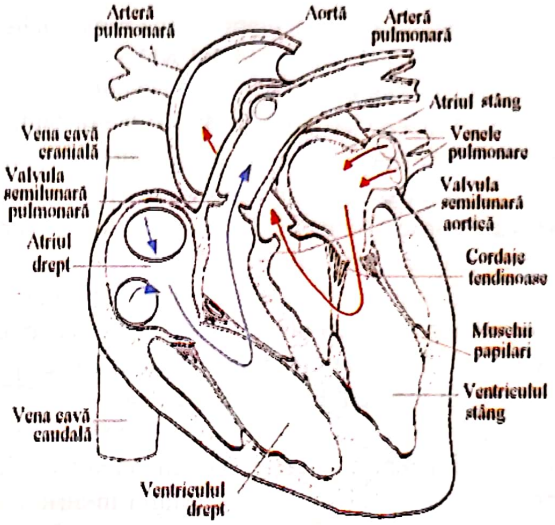


Figura 4.17. Sensul de curgere a sângelui prin cavităţile cardiace, la câine. Sângele slab oxigenat (săgeţile în albastru) intră în cavitatea atriului drept venind de la venele cave cranială şi caudală. Apoi, acest sânge intră în ventriculul drept şi este pompat prin arterele pulmonare, în circulaţia pulmonară, unde este oxigenat. Sângele oxigenat (săgeţile în roşu) intră în cavitatea atriului stâng prin venele pulmonare, apoi trece în ventriculul stâng, care îl pompează în circulaţia sistemică, via artera aortă (după W.O. Reece, modificat).

La începutul unui ciclu cardiac valvulele atrioventriculare sunt deschise, valvulele sigmoide sunt închise, iar sângele se scurge pasiv din atrii în ventricule şi din aortă (respectiv, arterele pulmonare) către capilarele sanguine.

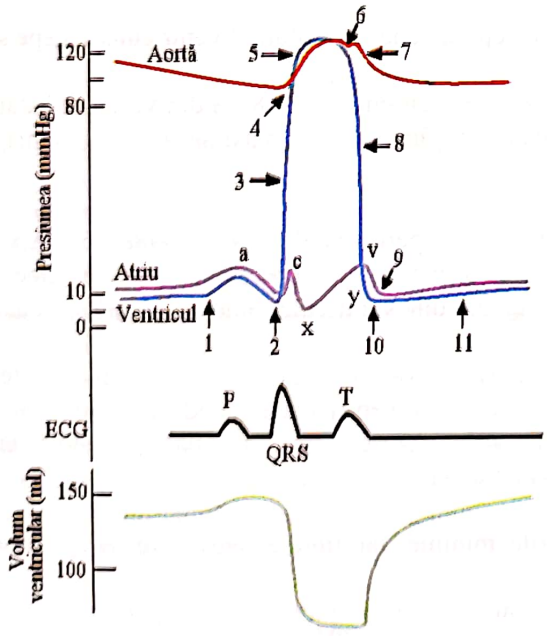


Figura 4.18. Evoluţia presiunii sângelui şi a volumului cordului stâng pe parcursul ciclului cardiac (după V.T. Wiedmeier, *Cardiac and circulatory physiology* in *Essentials of human physiology*, Georgia Health Science University, 1996–1999).

Pentru facilitarea înţelegerii ciclului cardiac, va fi analizată o singură bătaie a cordului stâng, sub aspectul evoluţiilor presionale, schimbărilor de volum etc. (fig. 4.18).

La sfârşitul unei diastole (respectiv, începutul unui nou ciclu cardiac):

1. presiunea în atriul stâng este mai mare decât cea din ventriculul stâng (ventriculul se umple);
2. valvula mitrală este deschisă;
3. presiunea în aortă este mai mare decât în ventriculul stâng;
4. valvula semilunară aortică este închisă;
5. sângele curge dinspre atriu în ventricul şi dinspre aortă spre periferia sistemului arterial. În consecinţă, presiunea în aortă este în scădere.

Sistola atrială

Următoarea secvenţă de evenimente caracterizează sistola atrială:

1. nodulul SA induce depolarizarea atriilor (unda P pe ECG), ceea ce determină, după o latenţă de numai câteva sutimi de secundă, contracţia muşchiului atrial (fig. 4.18, 1);
2. datorită contracţiei, presiunea din atriu creşte (fig. 4.18, unda „a"). Creşterea presiunii atriale se exercită şi retrograd, undele „a", „c" şi „v" din figura 4.18 fiind detectate şi în vena jugulară;

Scanned with OKEN Scanner

3. valvula mitrală fiind deschisă, presiunea ventriculară creşte pe măsură ce sângele din atriu este împins în ventricul;

4. sistola atrială contribuie doar cu circa 30% la realizarea volumului telediastolic. Diferența de volum curge pasiv, în timpul diastolei generale.

Diastola atrială

Relaxarea atriului are ca efect scăderea presiunii sanguine atriale, unda „a" din figura 4.18 luând un curs descendent. Scăderea presiunii intraatriale tinde să atingă valori sub cele ale presiunii intraventriculare. Ca urmare, sângele ventricular tinde să se întoarcă spre atriu determinând închiderea precoce a valvulei mitrale. Această închidere precede cu foarte puțin sistola şi chiar depolarizarea ventriculară (complexul QRS).

Sistola ventriculară

Contracția ventriculară începe după încheierea sistolei atriale, fapt datorat întârzierii conducerii undei de depolarizare de către nodulul AV. Secvența eveni-mentelor acestei faze este următoarea:

1. ventriculul stâng îşi începe contracția uşor înaintea ventriculului drept. Odată cu sistola, presiunea în ventricul începe să crească, determinând închiderea valvulei mitrale (fig. 4.18, 2). Această închidere este precedată de contracția muşchilor papilari, prevenind prolapsul valvular;

2. urmează o rapidă creştere a presiunii ventriculare, cu menținerea constantă a volumului ventricular, valvula aortică fiind încă închisă. Volumul ventricular este maxim (volum telediastolic). Această perioadă reprezintă *faza de contracție izometrică* (3);

3. creşterea rapidă a presiunii ventriculare determină protuberarea valvulei mitrale spre atriu, rezultând o creştere pasageră a presiunii atriale (unda „c"). Această creştere a presiunii atriale se reflectă şi în circulația venoasă: afluxul de sânge din venele mari se opreşte temporar şi presiunea în venele mari creşte din nou;

4. în momentul în care presiunea ventriculară depăşeşte presiunea aortică are loc deschiderea valvulei aortice (4). Aceste moment marchează sfârşitul contracției izovolumetrice (în care miofibrele nu se pot scurta) şi începutul ejecției. Deschiderea valvulei aortice permite, de asemenea, revenirea valvulei mitrale la poziția normală şi scăderea presiunii în atriu („x" descendent). În acel moment, presiunea aortică se află la valori minime: 65–70 mmHg, scăderea fiind datorată curgerii continue a sângelui încă de la începutul diastolei.

Ejecția sângelui

La sfârşitul contracției izovolumetrice, presiunea ventriculară depăşeşte pe cea din aortă, astfel că fibrele musculare miocardice încep să se scurteze.

1. În momentul în care valvula semilunară se deschide, ejecția începe, iar volumul ventricular începe să scadă;

2. inițial se desfăşoară o *fază de ejecție rapidă*, în care este ejectat circa 80 – 85% din volumul-bătaie (5). Presiunea în artera aortă creşte paralel cu presiuna ventriculară, atingând valoarea maximă: 120–140 mmHg, la un mamifer de 70 kg;

3. volumul ventricular scade rapid;

4. în ultima treime a sistolei, ejecția scade, desfăşurându-se perioada de *ejecție lentă* (6). Apoi, presiunea din aortă depăşeşte pe cea ventriculară, pe măsură ce ventriculul începe să se relaxeze. Ejecția lentă continuă, însă, timp de câteva momente, curgerea sângelui din ventricule fiind asigurată probabil inerțial;

5. volumul ventricular atinge o valoare minimă (dar nu zero), un volum de sânge rămânând în cavitatea ventriculară, constituind volumul telesistolic. În sistolă, volumul cavității ventriculare se reduce cu 50–70%;

6. în timpul sistolei ventriculare, volumul şi presiunea atrială cresc (atriile se află în diastolă, iar sângele curge dinspre vene). Creşterea presională este marcată de unda „v" a pulsului presional.

Diastola generală

La sfârşitul ejecției, volumul ventricular atinge valorile minime, iar fibrele musculare încep să se relaxeze, după care:

1. are loc repolarizarea ventriculară, unda T pe ECG marcând sfârşitul contracției şi începutul relaxării;

2. viteza de curgere a sângelui în aortă scade. La un moment dat gradientul presional este inversat (presiune aortică depăşeşte pe cea ventriculară), sângele având tendința de întoarcere către ventricul;

3. în acest moment valvula aortică se închide (7). Momentul de tendință a reîntoarcerii sângelui din aortă spre ventricul determină protuberarea valvulei aortice în ventricul, după care aceasta revine la poziția normală. Această oscilație determină *incizura dicrotică* pe unda pulsului presional;

Scanned with OKEN Scanner

4. presiuna ventriculară scade foarte rapid, în timp ce volumul rămâne constant (8), deoarece valvulele sunt închise, ceea ce constituie *relaxarea izovolumetrică*. Încheierea relaxării izovolumetrice este marcată de deschidea valvulei mitrale (9);

5. prin afluxul sanguin, presiunea în atriu atinge valorile maxime (de asemenea, volumul atrial), determinând apariţia undei „v";

6. presiunea atrială depăşeşte presiunea ventriculară, valvula mitrală se deschide, sângele pătrunde rapid în ventriculul relaxat (*faza de umplere rapidă,* 9);

7. presiunea în atriu scade („y" descendent), păstrându-se, însă, deasupra celei ventriculare până la următoarea contracţie ventriculară. Urmează o perioadă de umplere lentă (10), perioadă care se prelungeşte în timp şi este cunoscută sub numele de *diastazis* (11).

La sfârşitul diastolei generale, ventriculele sunt umplute cu sânge în procent de 70–90% din volumul telediastolic. Sistola atrială nu face decât să completeze volumul ventricular la capacitatea maximă. O consecinţă clinică importantă a acestui fapt este aceea că un câine, de exemplu, poate supravieţui în repaus chiar dacă atriile lui sunt în fibrilaţie. În schimb, sistola atrială are o contribuţie importantă la umplerea ventriculară în timpul efortului deoarece frecvenţa cardiacă ridicată nu asigură suficient timp pentru umplerea diastolică.

Volumul de sânge ejectat din ventricule la fiecare sistolă se numeşte *volum-bătaie* sau *debit sistolic*. În figura 4.19 este prezentat un sumar al presiunilor în cavităţile cardiace şi marile vase, la om.

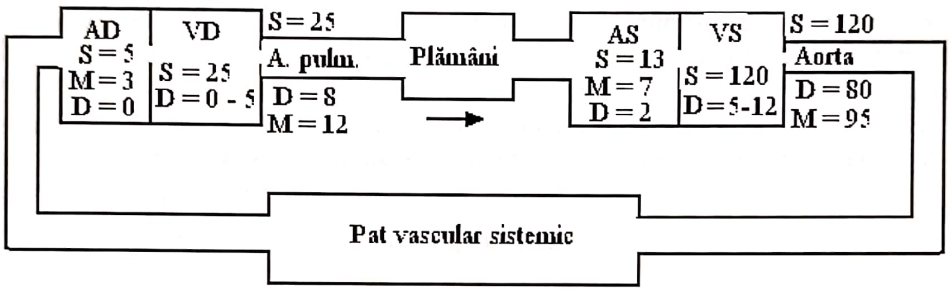


Figura 4.19. Presiunea sistolică (S), medie (M) şi diastolică (D) a sângelui în cavităţile cardiace şi în marile vase la om: AD = atriul drept; AS = atriul stâng; VD = venticulul drept; VS = ventriculul stâng.

Geometria contracţiei ventriculare în ciclul cardiac

Deosebirile morfofuncţionale dintre cele două ventricule fac ca sistola ventriculară stângă să difere de cea dreaptă. Ventriculul stâng are formă aproximativ cilindrică, cu pereţi groşi şi cu miofibre dispuse, în marea lor majoritate, circular. Din acest motiv, contracţia sa este de tip concentric, implicând în principal reducerea diametrului transversal şi, în mai mică măsură, a celui longitudinal, sau mişcări de rotaţie. Într-o structură cu o astfel de geometrie, reducerea de volum este proporţională cu pătratul razei. Ventriculul stâng este adaptat unei activităţi mecanice intense : pomparea sângelui sub presiune ridicată necesară marii circulaţii.

Ventriculul drept are peretele extern relativ subţire, peretele intern fiind reprezentat de suprafaţa bombată a septului ventricular. Peretele extern se scurtează în timpul contracţiei, apropiindu-se de peretele intern, care rămâne fix. În timpul contracţiei ventriculului drept, axul longitudinal al acestuia se scurteză prin coborârea vârfului spre bază şi prin contracţia ventriculului stâng, care măreşte convexitatea peretelui intern septal al ventriculului drept. Această mişcare asigură ventriculului drept capacitatea de a ejecta volumul de sânge la un regim presional mic.

Schimbările presionale ale cordului drept în timpul ciclului cardiac

În cordul drept, modificările presionale se desfăşoară paralel cu cele din cordul stâng, cu următoarele diferenţe (fig. 4.20) :

1. valorile presionale în compartimentele cardiace similare sunt mai mici ;
2. atriul drept începe sistola înaintea atriului stâng (este depolarizat primul) ;

Scanned with OKEN Scanner

3. sistola ventriculară stângă începe înaintea celei a ventriculului drept şi se încheie înaintea acesteia;
4. ejecţia ventriculară dreaptă începe înaintea ejecţiei ventriculare stângi şi se termină după aceasta. De menţionat ca debitul de sânge al cordului drept este egal cu cel al cordului stâng (Wiedmeier, 1996).

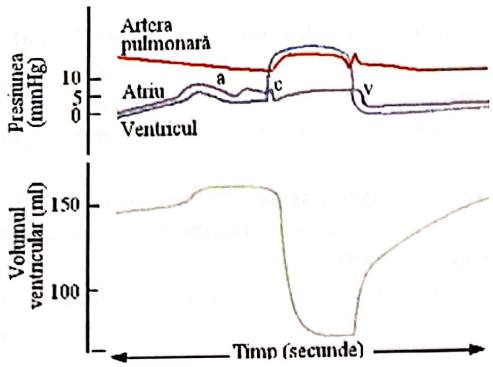


Figura 4.20. Evoluţia presiunii sângelui şi a volumului ventricular al cordului drept pe parcursul ciclului cardiac, la om (după Wiedmeier V.T., *Cardiac and circulatory physiology*, în *Essentials of human physiology*).

Funcţiile atriilor

Atriile sunt cavităţi cu pereţi subţiri ce au rol de rezervoare de sânge. Capacitatea cavităţilor atriale este mai ridicată decât a celor ventriculare, asigurând umplerea completă a ventriculelor şi întinderea uşoară a pereţilor ventriculari înaintea contracţiei. Pereţii atriului stâng sunt uşor mai puţin complianţi decât cei ai atriului drept, rezultând astfel o presiune mai ridicată decât în atriul drept. Complianţa ridicată a pereţilor atriali asigură depozitarea unui volum ridicat de sânge la o presiune relativ scăzură.

Fracţia ejectată

Fracţia ejectată este procentul din sângele ventricular ejectat la fiecare sistolă. Daca volumul ventricular telediastolic (preload) este de 150 mL, iar din acesta este ejectată o cantitate de 75 mL, atunci fracţia ejectată este de 50%. Datorită geometriei cantracţiei ventriculare descrise anterior, pentru ejectarea acestei fracţii, sarcomerele realizează o scurtare de doar 12%. Creşterea la 65% a fracţiei ejectate implică o scurtare de 15% a sarcomerelor. Creşterea volumului telediastolic duce la scăderea procentului de scurtare a sarcomerelor. Scăderea sub 50% a fracţiei ejectate este considerată anormală, situaţie întâlnită în insuficienţa cardiacă.

Frecvenţa cardiacă la diferite specii de animale

Frecvenţa cardiacă este numărul de cicluri cardiace pe minut. Frecvenţa cardiacă variază invers proporţional cu talia speciei (tabelul 4.5).

Tabelul 4.5

Frecvenţa cardiacă la unele specii de animale (după Reece, W. O., *Physiology of domestic animals*, 1996, Cotruţ, M., *Fiziologie*, 1982, şi Clarkson, T., *Handbook of Biological Data*, 1956)

Specia	Frecvenţa cardiacă (limite)	Specia	Frecvenţa cardiacă (limite)
Elefant	25–30	Şoarece	328–700
Cal	32–34	Cobai	260–400
Măgar	45–55	Iepure	123–304
Vacă	60–70	Hamster	300–600
Oaie şi capră	70–80	Cimpanzeu	90–160
Porc	60–80	Găină	178–458
Câine talie mare	70–100	Porumbel	141–244
Câine talie mică	100–130	Vrabie	500–800
Pisică	110–140	Broască la 22°C	35–40
Şobolan	261–600	Broască la 2°C	5–9

Scanned with OKEN Scanner

Aceasta se datorează ratei metabolice şi a consumului de oxigen ridicate raportate la suprafaţa corporală. Frecvenţa cardiacă variază în cadrul aceleiaşi specii în funcţie de o serie de factori, printre care efortul, vârsta, starea fiziologică etc. Animalele tinere au frecvenţa cardiacă mai mare decât a celor adulte, explicabilă în parte de către dimensiunile lor mai reduse şi rata metabolică mai ridicată.

ZGOMOTELE CARDIACE

Pe fonocardiogramă (înregistrarea grafică a zgomotelor cardiace) se disting patru zgomote cardiace notate în ordinea apariţiei: zgomotul I, II, III şi IV.

Geneza zgomotului I este asociată cu închiderea valvulelor atrioventriculare (fig. 4.21). Dar nu închiderea valvulelor atrioventriculare în sine este cea care generează acest zgomot. Cordajele tendinoase ale valvelor respective au o masă prea mică pentru a genera un sunet atât de amplu. Mişcarea sângelui, schimbările bruşte de direcţie, vibraţia cuspidelor şi a pereţilor ventriculari sunt cauzele care generează primul zgomot cardiac. El este alcătuit din suprapunerea zgomotului produs la închiderea valvulei tricuspide pe cel produs la închiderea valvulei bicuspide. Între cele două componente există un oarecare asincronism, componenta mitrală devansând componenta tricuspidă deoarece ventriculul stâng se contractă înaintea ventriculului drept. Normal, acest asincronism, însă, nu este perceput la ascultaţie. Zgomotul I are o durată de circa 0,1 sec şi este asemănător cu zgomotul produs de jetul de apă la închiderea bruscă a unui robinet. Se mai numeşte şi *zgomot sistolic*, marcând începutul sistolei ventriculare. Apare imediat după complexul QRS.

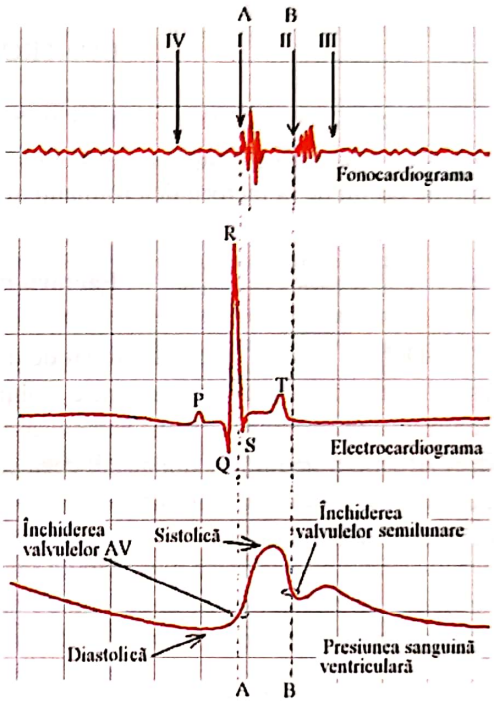


Figura 4.21. Relaţii temporale între fonocardiogramă, electrocardiogramă şi curba presiunii ventriculare. Linia punctată A corelează momentul depolarizării ventriculelor cu închiderea valvulelor AV şi primul zgomot cardiac. Linia punctată B asociază închiderea valvulelor semilunare şi cel de-al doilea zgomot cardiac. I, II, III IV – primul, al doilea, al treilea şi, respectiv, al patrulea zgomot cardiac.

Geneza zgomotului II este asociată cu închiderea valvulelor semilunare. Acest zgomot are o durată mai scurtă, o frecvenţă mai mare a vibraţiilor şi este mai tare decât zgomotul I. Zgomotul II se mai numeşte şi *zgomot diastolic*, el marcând începutul diastolei generale. Acest zgomot are două componente, aortică şi pulmonară, produse la închiderea celor două valvule sigmoide, aortică şi, respectiv, pulmonară. Cele două componente prezintă un asincronism, zgomotul produs la închiderea valvulei aortice devansând pe cel produs la închiderea valvulei pulmonare, deoarece sistola ventriculară stângă se încheie înaintea sistolei ventriculare drepte. Orice factor care întârzie umplerea unui ventricul determină întârzierea închiderii valvulei respective. De aceea, în inspiraţie, care reduce umplerea ventriculară dreaptă, se întârzie componenta pulmonară, accentuând asincronismul celor două componente. Expiraţia întârzie umplerea ventriculară stângă, reducând asincronismul celor două componente ale zogomotului diastoic.

Între zgomotul I şi zgomotul II se interpune o perioadă de linişte, denumită „mica tăcere". Între zgomotul II şi următorul zgomot I se interpune o perioadă mai lungă de linişte denumită „marea tăcere". Onomatopeic, zgomotul I seamănă cu pronunţarea cuvântului „lub", iar zgomotul II, cu pronunţarea cuvântului „dub".

Zgomotul III apare la scurt timp după zgomotul II şi este asociat cu tensionarea bruscă a peretelui ventricular la sfârşitul fazei de umplere rapidă. Este normal la copii şi la adulţii tineri, la bătrâni fiind un semn al cardiomiopatiei. Zgomotul III este accentuat de orice factor care grăbeşte umplerea ventriculară rapidă: manevre ce grăbesc întoarcerea venoasă în atrii (efort fizic, decubit dorsal).

Zgomotul IV, inaudibil, dar vizibil pe fonocardiogramă, coincide cu sfârşitul undei P pe ECG şi este asociat cu contracţia atriilor şi decelerarea bruscă a sângelui ajuns în ventricule. Scăderea complianţei atriale accentuează acest zgomot.

Scanned with OKEN Scanner

DEBITUL CARDIAC

Volumul de sânge pompat de cordul drept sau cel stâng în timp de un minut se numeşte *debit cardiac*. Deoarece circulaţia pulmonară şi circulaţia sistemică sunt aranjate în paralel, volumul de sânge pompat de cordul drept în fiecare minut trebuie să fie egal cu volumul de sânge pompat de cordul stâng în acelaşi interval de timp.

La speciile de animale de interes zootehnic, debitul cardiac este de aproximativ 3 L/min/m^2 de suprafaţă corporală. La un câine de talie mijlocie, cordul pulsează în artera aortă şi artera pulmonară circa 30 mL de sânge la fiecare ciclu cardiac. La o frecvenţă cardiacă de 140 de bătăi pe minut rezultă un debit cardiac de 4,2 L/min în artera aortă şi 4,2 L/min în artera pulmonară.

CONTROLUL ACTIVITĂŢII CORDULUI

Debitul sanguin către ţesuturi trebuie adaptat cerinţelor variate ale acestora. Reglarea debitului de sânge spre ţesuturi presupune, între altele, reglarea debitului cardiac. Astfel, în reglarea activităţii cordului trebuie pornit de la factorii determinanţi ai debitului cardiac.

Factorii determinanţi ai debitului cardiac

Debitul cardiac este determinat de doi factori : **volumul-bătaie** şi **frecvenţa cardiacă**. Volumul bătaie este determinat de diferenţa dintre volumul telediastolic (preload) şi volumul telesistolic, ceea ce este controlat, în principal, prin *mecanisme intrinseci*. Frecvenţa cardiacă este determinată de viteza de depolarizare a nodulului sinoatrial, ceea ce este controlat, în principal, de către *sistemul nervos* : simpatic şi parasimpatic. Debitul cardiac poate fi crescut prin creşterea volumului-bătaie, prin creşterea frecvenţei cardiace sau a ambelor.

Controlul volumului bătaie: legea Frank-Starling

Deoarece volumul-bătaie este egal cu volumul telediastolic minus volumul telesistolic, creşterea volumului-bătaie se poate face numai prin creşterea volumului ventricular telediastolic (umplerea cu o cantitate mai mare de sânge a ventriculului în diastolă). Relaţia dintre volumul telediastolic (preload) şi volumul-bătaie este prezentată în figura 4.22: creşterea volumului telediastolic duce la creşterea volumului-bătaie. Detaliile fiziologice ale mecanismului acestei relaţii sunt complexe. În esenţă, un grad mai mare de umplere ventriculară în timpul diastolei creează ventriculului o geometrie mai favorabilă pentru ejecţia sângelui în timpul următoarei sistole. Respectiv, întinderea fibrelor miocardice în timpul diastolei determină eliberarea unei cantităţi mai mari de Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmic. În condiţii de repaus, la un animal normal, umplerea ventriculară este doar una din căile de creştere a curbei funcţiei ventriculare. De aceea, creşterea sau descreşterea volumului telediastolic determină, de regulă, creşterea sau descreşterea volumului-bătaie. Volumul ventricular telediastolic este determinat, la rândul, său de presiunea ventriculară telediastolică şi de complianţa ventriculară. Presiunea ventriculară telediastolică este presiunea de destindere a ventriculului la sfârşitul unei diastole, *presarcina* (preload). Normal, această presiune este circa 3 mmHg pentru ventriculul drept şi circa 5 mmHg pentru ventriculul stâng. Presarcina este determinată de presiunea atrială la sfârşitul diastolei, echivalentă la rândul ei cu presiunea din venele mari, cavă şi, respectiv, pulmonară.

În rezumat, **creşterea presiunii în venele cave determină creşterea presiunii atriale drepte → creşterea volumului telediastolic ventricular drept (preload) → creşterea presiunii ventriculare de distensie drepte → creşterea forţei de contracţie → creşterea volumului bătaie drept**. Asemănător, creşterea presiunii venoase pulmonare determină creşterea volumului bătaie stâng.

Scanned with OKEN Scanner

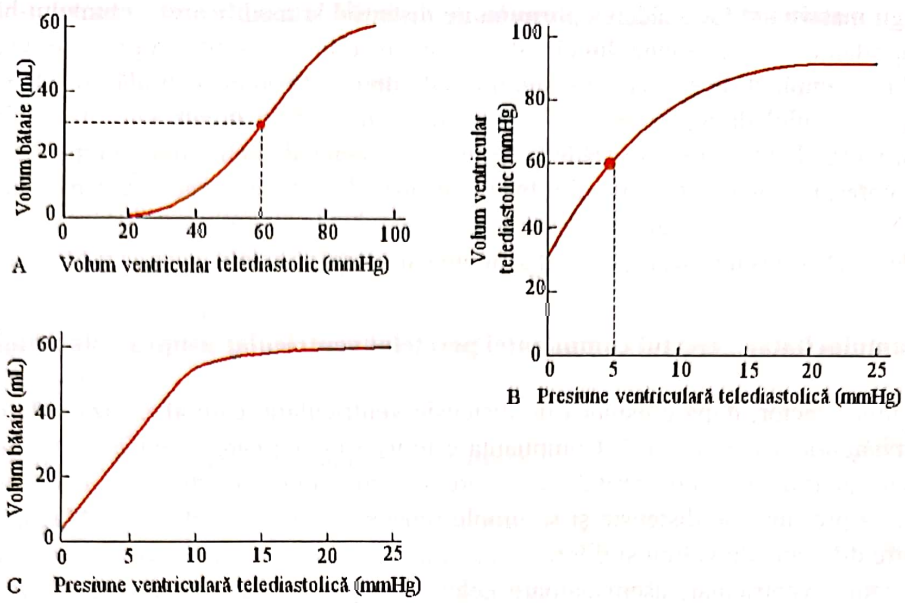


Figura 4.22. A – Creşterea volumului telediastolic ventricular determină creşterea volumului-bătaie (date obţinute pe ventricul drept de câine de talie mare). Linia punctată prezintă valorile normale; B – până la un punct, creşterea presiunii ventriculare telediastolice determină creşterea volumului telediastolic ventricular (date obţinute pe ventricul stâng de câine de talie mare); C – combinaţia dintre A şi B arată că până la un punct creşterea presiunii ventriculare telediastolice duce la creşterea volumului-bătaie (după Cunningham, J.G., *Textbook of veterinary physiology*, 1992).

În figura 4.22B este prezentată relaţia dintre volumul ventricular telediastolic şi presiunea ventriculară telediastolică (presarcină), la câine. Ventriculul are un volum natural de circa 30 mL, în stare relaxată şi nepresurizată (când presiunea de distensie este 0). Creşterea presiunii de distensie lărgeşte şi umple ventriculul. O presiune de distensie de 5 mmHg determină o creştere a volumului telediastolic ventricular la 60 mL. Limitele elasticităţii sunt atinse la un volum ventricular de 90 mL, după care creşterea presiunii de distensie nu mai determină creşterea volumului ventricular. Deoarece creşterea volumului telediastolic determină creşterea volumului-bătaie (fig. 4.22A) şi deoarece creşterea presiunii de distensie este asociată cu creşterea volumului telediastolic (fig. 4.22B), creşterea presiunii de distensie determină creşterea volumului-bătaie, relaţie care este prezentată în figura 4.22C (Cunningham, 1992).

Relaţia dintre presiunea de distensie ventriculară, volumul telediastolic şi volumul-bătaie a fost descoperită de Starling. Legea conform căreia creşterea presiunii de distensie (sau a volumului telediastolic) determină creşterea volumului-bătaie se numeşte *legea Frank-Starling a cordului*[2]. Mecanismul descoperit de Frank şi Starling are un rol important în reglarea din aproape în aproape a volumului-bătaie. De exemplu, dacă ventriculul drept pompează un volum-bătaie crescut, debitul pulmonar crescut determină creşterea debitului pulmonar venos şi creşterea presiunii în venele pulmonare. Presiunea pulmonară venoasă crescută determină creşterea presiunii în atriul stâng, ceea ce determină creşterea gradului de umplere a ventriculului stâng. Creşterea volumului telediastolic ventricular stâng duce la creşterea volumului-bătaie al ventriculului stâng. Astfel, o creştere a volumului-bătaie al ventriculului drept determină rapid creşterea corespunzătoare a volumului-bătaie al ventriculului stâng. Acelaşi fenomen se produce şi în sens invers.

Mecanismul de reglare descoperit de Frank şi Starling menţine în echilibru volumele-bătaie ale celor două ventricule. Dacă acest echilibru nu mai este menţinut (şi un ventricul pompează mai mult sânge decât celălalt, pentru câteva minute), o cantitate de sânge se acumulează fie în pulmoni, fie în circulaţia sistemică.

Datorită rolului pe care îl deţine în reglarea volumului-bătaie, legea Frank-Starling a cordului mai este denumită şi legea *autoreglării heterometrice* a cordului. Denumirea implică controlul propriu (autoreglarea) debitului cardiac ca rezultat al variaţiilor telediastolice de volum.

[2] Iniţial, principiul a fost formulat de către Otto Frank pentru muşchiul scheletic şi apoi pe cord de broască, în 1895. Mai târziu, în 1914, Ernest Starling a extins cercetările pe preparat cord-pulmon.

Scanned with OKEN Scanner

În hemoragii masive are loc scăderea presiunii de distensie şi modificarea volumului-bătaie. Pierderea rapidă a unei importante mase de sânge din circulaţia sistemică duce la scăderea presiunii venoase de partea dreaptă a cordului şi, implicit, la scăderea presiunii atriale drepte. Presiunea atrială dreaptă este presiune de distensie pentru ventriculul drept, astfel că scăderea presiunii atriale drepte duce la scăderea volumului telediastolic ventricular drept şi, apoi, la scăderea volumului-bătaie al ventriculului drept. Aceasta determină, rapid, scăderea corespunzătoare a volumului-bătaie ventricular stâng. Scăderea consecutivă a debitului cardiac determină scăderea presiunii arteriale sistemice. Consecinţele sunt din cele mai drastice, dacă scăderea presiunii arteriale afectează semnificativ debitul sanguin către organe vitale, cum ar fi creierul sau cordul.

Controlul volumului bătaie: efectul complianţei peretelui ventricular asupra volumului telediastolic

Cel de-al doilea factor, după presiunea de distensie ventriculară, care afectează volumul telediastolic ventricular este *complianţa ventriculară*. Complianţa este uşurinţa cu care peretele ventricular se întinde în vederea acomodării pentru a primi o cantitate mai mare de sânge, în timpul diastolei. Un ventricul compliant cedează cu uşurinţă presiunii de distensie şi se umple repede cu sânge, în diastolă. Matematic, complianţa este raportul dintre diferenţa de volum şi diferenţa de presiune. Complianţa ventriculară corespunde cu panta curbei presiune/volum ventricular, asemănătoare celei din figura 4.22B. În figura 4.22B se arată că un ventricul normal este compliant în limitele variaţiilor de volum situate în apropierea volumului ventricular telediastolic. Aceasta înseamnă că **mici variaţii ale presiunii de distensie determină mari variaţii ale volumului telediastolic ventricular şi, în consecinţă, ale volumului bătaie.** În schimb, dacă presiunea de distensie creşte peste 10 mmHg, ventriculul devine mai puţin compliant (devine rigid). Ţesutul conjunctiv neelastic din structura peretelui ventricular limitează creşterea în continuare a volumului ventricular.

Cu înaintarea în vârstă sau ca rezultat al unor boli cardiace, peretele ventricular devine rigid şi necompliant, chiar pentru valori normale ale presiunii de distensie. În figura 4.23 sunt prezentate două curbe presiune/volum : pentru un ventricul normal şi pentru un ventricul necompliant. Pentru ventriculul necompliant, creşterea presiunii de distensie determină o creştere mai redusă a volumului ventricular, fiind necesare creşteri mai mari ale presiunii de distensie pentru obţinerea unei creşteri de volum ventricular egale cu a ventriculului cu complianţă normală.

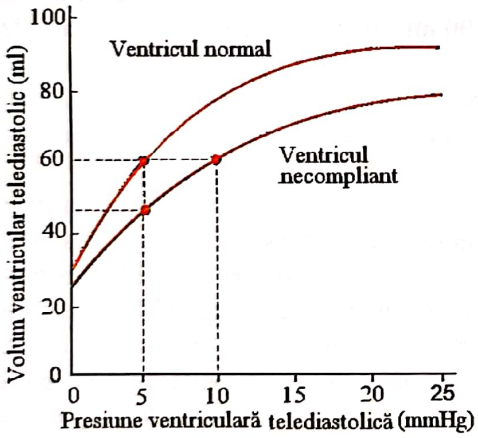


Figura 4.23. Un ventricul necompliant (rigid) necesită o presiune de umplere mai mare pentru a atinge un grad normal de umplere (volum telediastolic).

Controlul volumului bătaie: efectul postsarcinei (*afterload*)

Postsarcina (*afterload*) poate fi definită ca „forţa pe care inima trebuie să o învingă pentru a ejecta sângele". Această forţă este determinată de: presiunea sanguină arterială, rezistenţa arterială şi distensibilitatea arterială.

Creşterea rapidă a presiunii aortice şi a rezistenţei arteriale, sau scăderea distensibilităţii arteriale, determină creşterea postsarcinei. Efectul asupra volumului bătaie este **bifazic**: iniţial are loc scăderea volumul-bătaie deoarece presiunea ventriculară sistolică stângă trebuie să învingă presiunea aortică pentru a deschide valvula semilunară şi a ejecta sângele din ventricul în aortă. Consecinţă a scăderii iniţiale a volumului-bătaie, volumul telediastolic creşte (întoarcerea sângelui spre cord nu se modifică, iniţial), fibrele musculare sunt întinse, iar volumul bătaie următor va creşte. Scăderea rapidă a presiunii aortice are efecte opuse: scăderea postsarcinei, creşterea volumului bătaie etc.

Efectul presiunii aortice ridicate, de scădere a volumului bătaie şi creştere a volumului telediastolic, este minor pentru un cord normal şi în condiţii de presiune arterială normală. În condiţii de scădere a contractilităţii ventriculare (insuficienţă cardiacă), volumul telesistolic este mult mai puternic influenţat de presiunea aortică.

Scanned with OKEN Scanner

Controlul volumului bătaie: efectul contractilității ventriculare

Contractilitatea (inotropismul) poate fi definită ca fiind capacitatea de pompare a ventriculului, fără creşterea volumului telediastolic (*preload*). Această capacitate este independentă de întinderea inițială a fibrelor miocardice. Creşterea contractilității ventriculare are drept consecință o golire mai avansată a ventriculelor în timpul sistolei şi, deci, o scădere a volumului telesistolic. O creştere a contractilității poate determina o creştere a volumului-bătaie, fără să determine şi o modificare a volumului telediastolic. Aşa după cum este prezentat în fig. 4.24, contractilitatea crescută duce la creşterea volumului-bătaie, indiferent de volumul telediastolic. De exemplu, la un volum telediastolic normal de 60 mL, volumul telesistolic este de 30 mL, astfel că volumul-bătaie este de 30 mL. O creştere a contractilității fără modificarea volumului telediastolic duce la o mai mare golire sistolică ; dacă volumul telesistolic se reduce la 15 mL, volumul bătaie creşte deja la 45 mL.

Controlul volumului bătaie: efectul frecvenței cardiace

Presiunea de distensie şi complianța sunt doi factori importanți care afectează *direct* volumul telediastolic ventricular. Un alt treilea factor important care afectează, *indirect*, umplerea ventriculară este *frecvența cardiacă*. În condițiile unei frecvențe cardiace de repaus există suficient timp diastolic pentru o umplere ventriculară completă. Aşa după cum a fost deja menționat, în condiții de repaus umplerea ventriculară este aproape completă înainte de sistola ventriculară. În schimb, pe măsură ce frecvența cardiacă se măreşte depăşind valorile de repaus perioada de timp disponibilă pentru umplerea diastolică (*preload*) se reduce din ce în ce mai mult. La un câine de talie mijlocie frecvențele cardiace de 150–180 bătăi pe minut nu mai permit umplerea ventriculară normală, chiar în condițiile unei presiuni atriale, sistole atriale şi complianțe normale. Umplerea ventriculară insuficientă reduce dramatic volumul-bătaie dacă nu intervin alte mecanisme compensatoare (vezi mai jos, *Relația frecvență cardiacă – debit cardiac*).

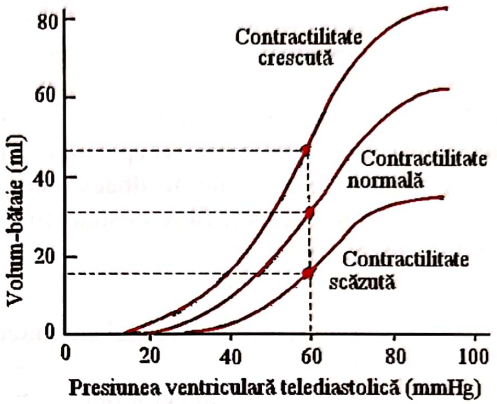


Figura 4.24. Efectul contractilității cardiace asupra relației volum telediastolic ventricular/volum bătaie. Creşterea contractilității cardiace determină creştera volumului bătaie pentru un volum telediastolic ventricular dat. Invers, scăderea contractilității cardiace determină scăderea volumului bătaie pentru un volum telediastolic ventricular dat.

Controlul frecvenței cardiace: efectele simpaticului şi ale parasimpaticului

Reglarea neuroreflexă a activității cardiace este sinergică cu cea a activității vasculare, sistemul cardiovascular reacționând ca un tot unitar la diverse solicitări din mediul extern şi intern. Aşa după cum a fost prezentat deja, cordul prezintă inervație vegetativă dublă, simpatică şi parasimpatică. Reglarea nervoasă are la bază impulsuri primite de la diferiți receptori, pe bază de arcuri reflexe care vor fi discutate în legătură cu reglarea presiunii arteriale.

Inervația simpatică a cordului îşi are originea în neuronii din cordoanele intermediolaterale ale măduvei cervico-dorsale (C7–T7). Aceşti neuroni primesc aferențe de la centrii cardiovasomotori din formațiunea reticulată bulbară şi de la centrii cardioacceleratori hipotalamici. Axonii acestor neuroni urmează traseul rădăcinilor ventrale şi al trunchiului comun al nervului spinal pe care îl părăsesc prin ramura comunicantă albă. Pe această cale, o parte din axonii neuronilor vegetativi cardiaci ajung la ganglionii simpatici ai lanțului paravertebral cervical : superior, mijlociu şi inferior. Aici fibrele preganglionare fac sinapsă cu neuronii ganglionari. Fibrele postganglionare ale neuronilor din cei trei ganglioni simpatici formează trei nervi cardiaci : superior, mijlociu şi inferior, care ulterior alcătuiesc plexul cardiac Wrisberg ale cărui fibre se distribuie cordului. Fibrele simpaticului drept se distribuie nodulului SA şi miocardului atrial, controlând mai ales frecvența cardiacă (efect **cronotrop** pozitiv). Fibrele simpaticului stâng se distribuie nodulului AV, fasciculului His şi miocardului ventricular, controlând mai ales contractilitatea, forța de contracție (efect **inoptrop** pozitiv). Stimularea simpaticului creşte rata de depolarizare a celulelor *pacemaker* prin creşterea permeabilității pentru sodiu, potasiu şi calciu (efect **batmotrop** pozitiv) şi, de asemenea, viteza de conducere a potențialului de acțiune prin nodulul AV (efect **dromotrop** pozitiv).

Scanned with OKEN Scanner

Inervaţia parasimpatică a cordului este realizată prin fibre preganglionare aparţinând nervului vag cu originea în neuronii cardioinhibitori din bulb. Fibrele preganglionare părăsesc nervul vag şi pătrund în cord intrând în alcătuirea plexurilor cardiace. Aceste fibre fac sinapsă cu neuronii din plexurile intramurale atriale. Fibrele postganglionare sunt scurte, subţiri, amielinice, asemănătoare celor simpatice. Vagul drept se distribuie predominant nodulului SA şi miocardului atrial. Stimularea lui determină preferenţial scăderea frecvenţei cardiace (efect **cronotrop** negativ). Vagul stâng se distribuie mai ales nodulului AV, fasciculului His şi într-o oarecare măsură miocardului ventricular. Unele fibre vagale fac sinapsă cu terminalele postganglionare simpatice, reducând cantitatea de neuro-transmiţător eliberat prin stimularea simpatică (Weidmeier, 1996). Stimularea vagului drept are un pronunţat efect cronotrop negativ. Stimularea puternică determină oprirea cordului („arest vagal"). Prelungirea stimulării are ca efect reluarea activităţii cordului („scăparea" cordului, vezi mai jos). Stimularea vagului stâng reduce viteza de conducere prin nodulul AV prin hiperpolarizarea celulelor acestuia. Muşchiul atrial are o inervaţie parasimpatică relativ bogată. În schimb, miocardul ventricular este sărac în fibre colinergice, activitatea sa fiind relativ independentă de stimularea vagală.

Fenomenul de scăpare a cordului de sub influenţa inhibitoare a nervului vag

Pentru explicarea fenomenului de „scăpare" a cordului au fost emise mai multe ipoteze : 1) umplerea ventriculară în timpul diastolei prelungite constituie un stimul suficient de puternic pentru reluarea activităţii ; 2) stimularea prelungită determină epuizarea rezervelor de acetilcolină ; 3) stimularea prelungită determină desensibilizarea receptorilor colinergici postsinaptici care nu mai pot fi activaţi ; 4) excesul de acetilcolină determină un feedback negativ presinaptic, înlocuind propria sa eliberare ; 5) în trunchiul nervului vag ar exista şi fibre postganglionare simpatice a căror excitare poate determina reluarea activităţii cordului (Hăulică).

Controlul frecvenţei cardiace: efectele integrate ale sistemului nervos vegetativ

Mediatorii chimici ai celor două componente vegetative influenţează activitatea celulelor pacemaker.

Acetilcolina scade viteza de depolarizare a celulelor pacemaker prin stimularea permeabilităţii pentru potasiu. Aceasta duce la prelungirea timpului necesar pentru atingerea potenţialului de prag şi la prelungirea intervalului dintre contracţiile cardiace. Astfel frecvenţa cardiacă scade sub valoarea sa intrinsecă.

Noradrenalina are efect opus : scade mai mult permeabilitatea pentru potasiu a plasmalemei celulelor sinusale. Întrucât celulele pacemaker ating mai repede voltajul de prag, noradrenalina scade intervalul dintre potenţialele de acţiune şi, implicit, dintre contracţiile cardiace, ceea ce măreşte frecvenţa cardiacă peste nivelul său intrinsec, spontan. Simpaticul eliberează noradrenalină în apropierea celulelor sinusale, crescând frecvenţa cardiacă. În figura 4.25 este ilustrată modul în care neuronii simpatici şi parasimpatici interacţionează în controlul frecvenţei cardiace. În absenţa oricăror influenţe nervoase, simpatice sau parasimpatice, frecvenţa cardiacă este la nivelul său intrinsec, spontan. Pentru un câine de talie mare această frecvenţă are o valoare de circa 140 bătăi *per* minut. În timpul somnului această frecvenţă scade la 50–70 bătăi *per* minut, iar la un câine treaz şi liniştit scade la 90 bătăi *per* minut. Singura cale de realizare a acestei frecvenţe este cea a activării neuronilor parasimpatici. În timpul somnului activitatea parasimpaticului este intensă. Frecvenţa de 90 bătăi *per* minut la trezire se datorează unei oarecare scăderi a tonusului parasimpatic. Efortul sau agitaţia intensă determină creşterea frecvenţei cardiace până la 250 bătăi *per* minut, creştere realizată pe baza activării simpaticului. Activitatea simpaticului este stimulată la maximum în condiţii de frică, luptă sau fugă.

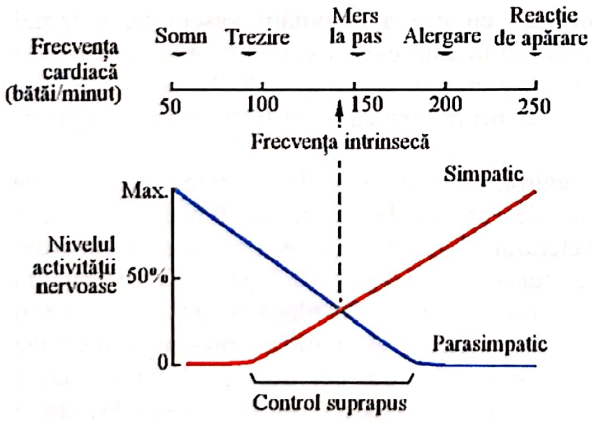


Figura 4.25. Valoarea frecvenţei cardiace este rezultatul interacţiunii dintre sistemul parasimpatic care tinde să scadă frecvenţa cardiacă sub valorile sale intrinseci şi sistemul simpatic care tinde să crească frecvenţa cardiacă peste valorile sale intrinseci. Scala de sus prezintă frecvenţa cardiacă la un câine, în funcţie de efort.

Simpaticul şi parasimpaticul suportă uneori stimulare simultană. Când cele două sisteme sunt activate simultan, frecvenţa cardiacă este rezultatul influenţei acelei componente vegetative mai intens activată. Când cele două sisteme vegetative, simpatic şi parasimpatic, exercită o influenţă egală asupra cordului, frecvenţa cardiacă rămâne neschimbată, la valoarea sa intrinsecă sau spontană.

Scanned with OKEN Scanner

Relaţia frecvenţă cardiacă – debit cardiac

Deoarece debitul cardiac este produsul dintre volumul-bătaie şi frecvenţa cardiacă se poate crede că debitul cardiac este proporţional cu frecvenţa cardiacă. Respectiv, la un volum-bătaie constant, dublarea frecvenţei cardiace ar trebui să determine dublarea debitului cardiac (fig. 4.26, linia punctată). Creşterea experimentală, prin stimularea electrică a pacemaker-ului, a frecvenţei cardiace peste limitele normale determină până la un anumit punct creşterea debitului cardiac, dar nu proporţional cu frecvenţa cardiacă. Aşa după cum a fost menţionat anterior, creşterea frecvenţei cardiace reduce timpul de umplere ventriculară. Reducerea volumului telediastolic consecutivă scăderii timpului de umplere ventriculară scade volumul-bătaie astfel că debitul cardiac nu creşte proporţional cu frecvenţa cardiacă (fig. 4.26, linia inferioară). În fapt, la frecvenţe cardiace de peste 180–200 bătăi pe minut volumul-bătaie scade atât de mult încât debitul cardiac scade cu creşterea frecvenţei cardiace. O astfel de situaţie este întâlnită în cazul stimulatorilor cardiaci artificiali precum şi în unele aritmii. În *tahicardia atrială paroxistică*, de exemplu, frecvenţa cardiacă mărită este determinată de un pacemaker atrial ectopic. Frecvenţa crescută limitează umplerea diastolică atât de mult încât debitul cardiac scade sub normal. Presiunea sângelui scade atât de mult încât pacientul prezintă ameţeli sau pierderea cunoştinţei.

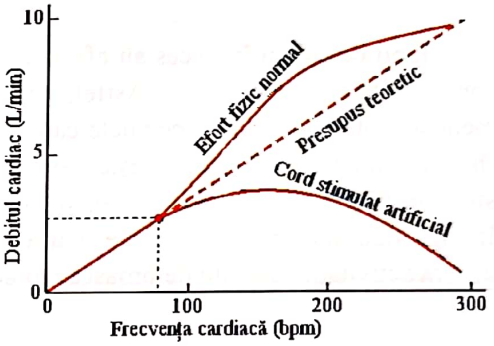


Figura 4.26. Relaţia dintre frecvenţa cardiacă şi debitul cardiac. Linia punctată arată că debitul cardiac creşte cu frecvenţa cardiacă dacă volumul-bătaie nu se schimbă. În cazul unui cord stimulat artificial, creşterea frecvenţei cardiace duce la scăderea debitului cardiac datorită scăderii volumului-bătaie. Creşterea frecvenţei cardiace în timpul efortului fizic normal determină o creştere a debitului cardiac peste limitele aşteptate datorită creşterii volumului-bătaie.

Efectul sistemului nervos vegetativ asupra dromotropismului cardiac

Stimularea parasimpaticului scade viteza de conducere în celulele nodulului AV, le prelungeşte perioada refractară absolută şi le diminuează activitatea de *pacemaker* auxiliar. Stimularea simpaticului are efecte opuse.

Efectele parasimpaticului şi simpaticului au rolul de a regla activitatea nodulului AV în funcţie de cerinţele de frecvenţă cardiacă. Când activitatea simpaticului este intensă şi determină stimularea *pacemaker*-ului sinusal, trebuie stimulat întregul proces al contracţiei şi relaxării cardiace, inclusiv diferenţa dintre contracţia atriilor şi contracţia ventriculelor. Simpaticul determină creşterea vitezei de propagare a potenţialului de acţiune prin nodulul AV. În plus, activarea simpaticului scade perioada refractară a nodulului AV, permiţând stimulilor să treacă mai repede de la atrii la ventricule. În sfârşit, activarea simpaticului stimulează activitatea de *pacemaker* auxiliar a nodulului AV, ceea ce măreşte frecvenţa ventriculară în caz de blocare a nodulului sinusal. Invers, când activarea parasimpaticului inhibă depolarizarea *pacemaker*-ului sinusal se creează condiţii pentru scăderea vitezei de conducere prin nodulul AV, crescând decalajul dintre contracţia atrială şi contracţia ventriculară.

Efectul sistemului nervos vegetativ asupra inotropismului cardiac

În afară de efectele asupra frecvenţei cardiace şi asupra dromotropismului cardiac, sistemul nervos vegetativ are influenţă şi asupra inotropismului cardiac. Stimularea simpaticului creşte contractilitatea cardiacă prin eliberarea de noradrenalină. Noradrenalina activează receptorii β-adrenergici ai celulelor musculare ventriculare. Ca rezultat al acestei activări, creşte cantitatea de Ca^{2+} intracelular disponibil pentru

Scanned with OKEN Scanner

iniţierea contracţiei. Ca atare, contracţia este mai puternică. Diferiţi agonişti β-adrenergici, printre care adrenalina, mimează acţiunea noradrenalinei asupra cordului crescând astfel contractilitatea cardiacă. Glicozide cum ar fi digitalina cresc de asemenea contractilitatea cardiacă.

Un volum-bătaie scăzut pentru orice valoare dată a volumului telediastolic semnifică o golire ventriculară incompletă în timpul sistolei. Volumului-bătaie scăzut i se asociază o creştere a volumului telesistolic, cauza cea mai frecventă fiind o contractilitate cardiacă scăzută. Scăderea tonusului simpaticului diminuează contractilitatea cardiacă. Blocarea receptorilor β-adrenergici de către substanţe cum ar fi propranololul blochează activitatea simpaticului. Propranololul este un β-antagonist utilizat frecvent în clinică pentru scăderea contractilităţii cardiace. Propranololul blochează efectele simpaticului asupra cordului, scăzând prin aceasta disponibilul de calciu necesar pentru activarea proteinelor contractile. Substanţele barbiturice scad, de asemenea, contractilitatea miocardului, ceea ce este de reţinut atunci când sunt utilizate în anestezie sau analgezie. Scăderea contractilităţii cardiace scade la rândul ei volumul-bătaie şi, mai departe, debitul cardiac. În aceste condiţii, presiunea sanguină coboară la nivele periculos de reduse.

Alţi factori care influenţează activitatea cardiacă

Ionii de calciu în exces au efect sistolizant (fig. 4.27). Anumiţi hormoni şi medicamente pot influenţa contractilitatea miocardului. Astfel, catecolaminele suprarenaliene, angiotensina II, tiroxina, insulina şi medicamente cum ar fi glicozidele cardiace şi digitalina stimulează inotropismul miocardic. Hipoxia severă (hipoxia moderată îmbunătăţeşte contractilitatea pe cale reflexă), hipercapnia directă (pe cale reflexă stimulează contractilitatea) precum şi concentraţia crescută a ionilor de hidrogen reduc inotropismul cardiac. În fig. 4.28 sunt prezentate câteva înregistrări grafice ale efectelor potasiului, acetilcolinei şi adrenalinei asupra activităţii cordului de broască izolat şi perfuzat în circuit deschis cu soluţie Ringer.

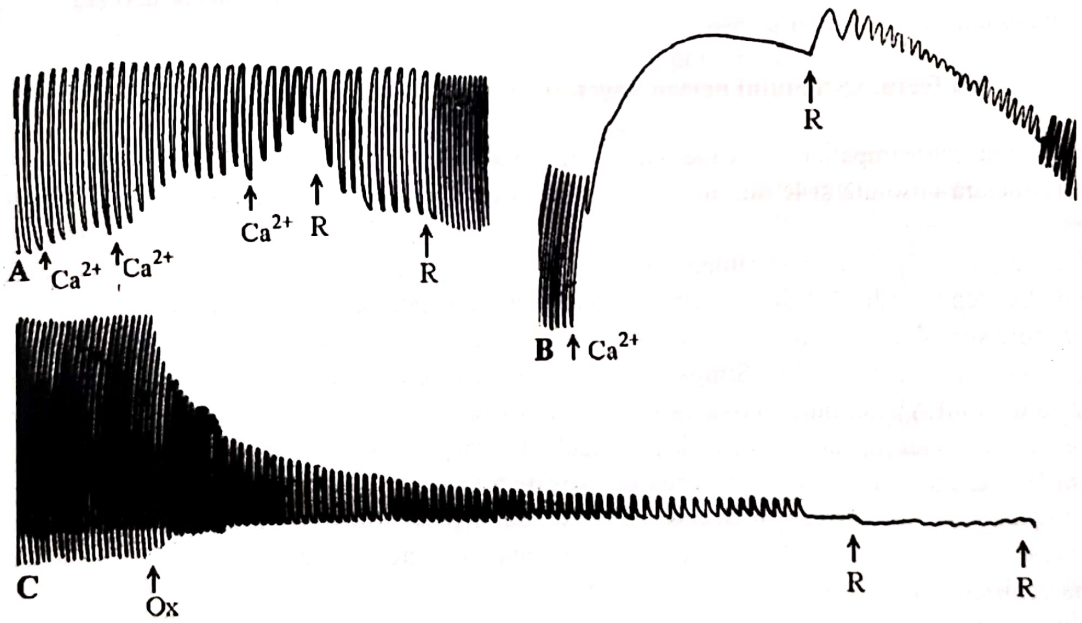


Figura 4.27. Cardiograme cu efecte ale ionilor de calciu (Ca^{2+}) asupra cordului izolat de broască: A – efectul sistolizant al Ca^{2+} administrat în uşor exces, sub forma unei picături de $CaCl_2$ 1% în lichidul de perfuzie; B – rigiditate calcică în urma reperfuzării cordului cu soluţie de $CaCl_2$; C – efectul absenţei Ca^{2+} realizat prin precipitarea din soluţia de perfuzie Ringer (R) cu soluţie de oxalat de amoniu 1%. În toate situaţiile, reperfuzarea cordului cu soluţie Ringer (R) duce la restabilirea activităţii lui normale (N. Dojană, înregistrări realizate în Laboratorul de Fiziologie al Facultatea de Medicină Veterinară Bucureşti în anul 2002).

Scanned with OKEN Scanner

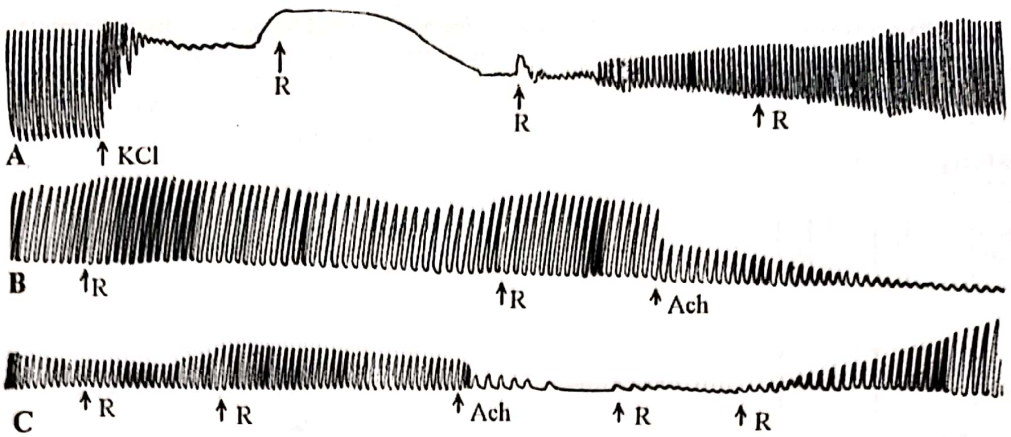


Figura 4.28. Cardiograme cu efecte ale ionilor de potasiu (KCl), acetilcolinei (Ach) şi adrenalinei (Adr) asupra cordului izolat de broască: A – perfuzarea cordului cu soluţie de KCl 1% determină oprirea acestuia în sistolă. Reperfuzarea cu soluţie Ringer (R) înlătură excesul de K^+ ducând la reluarea activităţii. B – perfuzarea cordului cu o soluţie de acetilcolină 1‰ diminuează activitatea cordului cu riscul opririi acestuia în diastolă. Reperfuzarea cu soluţie Ringer (R) duce la restabilirea activităţii normale. C – adrenalina (Adr) regularizează ritmul şi creşte forţa de contracţie cardiacă (N. Dojană, înregistrări realizate în Laboratorul de Fiziologie al Facultatea de Medicină Veterinară Bucureşti Bucureşti în anul 2002).

Reflexe cardiace

Reflexul *baroreceptorilor arteriali* : stimularea receptorilor de presiune din sinusul carotidian şi peretele cârjei aortice determină scăderea activităţii cordului (vezi *Reglarea presiunii arteriale*).

Reflexul *Bainbridge*: întinderea prin supraîncărcare cu sânge a pereţilor atriului drept provoacă tahicardie.

Reflexul *oculo-cardiac* (reflexul Aschner-Dagnini): compresarea globilor oculari este urmată la majoritatea subiecţilor de scăderea frecvenţei cardiace.

Reflexul *antidiuretic vagal*: întinderea pereţilor atriului stâng provoacă pe cale aferentă vagală inhibiţia secreţiei de hormon antidiuretic în vederea eliminării excesului de apă şi a micşorării volumului sanguin.

Reflexul *ventricular Bezold-Jarish*: stimuli nocivi aplicaţi asupra ventriculului stâng produc reacţii neuroreflexe hipotensoare. Injectarea de substanţe iritante în circulaţia coronariană sau obturarea acesteia cu sfere de sticlă este urmată de prăbuşirea presiunii sanguine, ceea ce ar explica colapsul vascular din infarctul miocardic.

Activitatea cordului în condiţii de efort fizic

Spre deosebire de cordul forţat experimental, creşterea frecvenţei cardiace în condiţii de efort obişnuit este însoţită de o creştere puternică a debitului cardiac. Aşa după cum s-a observat în figura 4.26 (curba superioară), creşterea debitului cardiac în caz de efort progresiv crescut este chiar mai mare decât cea preconizată de creşterea frecvenţei cardiace. Cauza creşterii atât de puternice a debitului cardiac în timpul efortului este creşterea volumului-bătaie. În timpul efortului, creşterea frecvenţei cardiace este determinată de stimularea simpatică. Simpaticul determină şi creşterea contractilităţii, astfel că ventriculele se golesc mai mult cu fiecare bătaie. În plus, activarea simpaticului scurtează durata sistolei. Astfel, sub acţiunea simpaticului, cordul se contractă mai repede (frecvenţă crescută) şi mai puternic (contractilitate crescută).

Din analiza datelor prezentate în figura 4.29 rezultă că la o frecvenţă cardiacă de 60 de bătăi pe minut durata unui ciclu cardiac este de o secundă. Această secundă este compusă din durata unei sistole şi cea a unei diastole. Obişnuit, sistola durează aproximativ o treime din durata unei bătăi, adică 1/3 s. Dacă frecvenţa cardiacă este crescută la 120 de bătăi pe minut, fiecare bătaie durează 0,5 s. Dacă sistola durează tot 1/3 s, rămân doar 1/6 s pentru umplerea ventriculară. În condiţiile în care creşterea frecvenţei cardiace se realizează prin stimularea simpaticului, sistola durează mai puţin, ceea ce creează timp pentru umplerea ventriculară. În aceste condiţii, diastola este mai scurtă decât în repaus, dar mai lungă decât în situaţia în care durata sistolei nu ar fi fost redusă. Astfel, putem spune că stimularea simpaticului prezervă timp pentru umplerea ventriculară prin scurtarea sistolei. Deoarece simpaticul creşte atât frecvenţa cât şi volumul-bătaie, el realizează creşteri mai mari ale debitului cardiac.

Scanned with OKEN Scanner

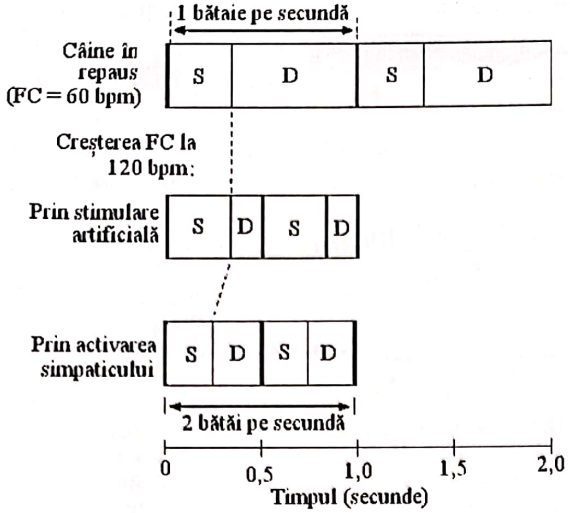


Figura 4.29. Când frecvenţa cardiacă este mărită de la 60 la 120 de bătăi pe minut prin stimularea de către un pacemaker artificial, durata sistolei rămâne aceeaşi, în schimb durata diastolei (timpul de umplere) se micşorează (mijloc). Când aceeaşi creştere a frecvenţei cardiace este realizată prin activare simpatică, sistola devine mai mică, ceea ce ajută la păstrarea timpului de umplere diastolică (jos). FC – frecvenţa cardiacă; S – sistolă, D – diastolă; bpm – bătăi *per* minut (după Cunningham, J.G., *Textbook of veterinary physiology*, 1992).

Parasimpaticul are influenţă slabă asupra contractilităţii cardiace sau asupra duratei sistolei. Totuşi, reducerea activităţii parasimpaticului este un factor adiţional de creştere a frecvenţei cardiace în condiţii de efort. Deoarece stimularea parasimpaticului scade frecvenţa cardiacă, inhibarea activităţii parasimpaticului permite creşterea frecvenţei cardiace.

Efectul general al simpaticului şi cel al parasimpaticului în perioada de trecere de la repaus la efort este asigurarea unei creşteri de patru sau cinci ori a debitului cardiac (tabelul 4.6). Debitul cardiac este determinat de volumul-bătaie şi frecvenţa cardiacă. Volumul-bătaie este determinat de volumul telediastolic şi volumul telesistolic. Volumul telesistolic depinde de contractilitate şi presiune arterială. Timpul de umplere diastolică scade când creşte frecvenţa cardiacă.

Tabelul 4.6

Modificări ale activităţii cordului în repaus şi în efort la câine

Specificare	Repaus	Efort
Volumul telediastolic ventricular (mL)	60	55
Volumul telesistolic ventricular (mL)	30	15
Volumul-bătaie (mL)	30	40
Frecvenţa cardiacă (bătăi pe minut)	80	240
Debitul cardiac (litri pe minut)	2,4	9,6

FIZIOLOGIA VASELOR SANGUINE

HEMODINAMICA VASCULARĂ

Ejecţia sângelui din cord în sistemul arterial face posibilă curgerea acestuia către periferie. În analiza hemodinamicii vasculare trebuie plecat de la cunoaşterea următoarelor aspecte (Wiedmeier, 1996):

– sistemul vascular conţine două pompe amplasate în serie: cordul drept şi cordul stâng;
– aceste pompe produc o curgere pulsatilă, nu constantă;
– debitul acestor pompe se modifică permanent conform cerinţelor organismului;
– curgerea sângelui se realizează într-un sistem vâscoelastic;
– structura vaselor în care se distribuie sângele se modifică permanent;
– fluidul pompat (sângele) este un lichid neomogen (ne-Newtonian).

Unii factori se opun curgerii sângelui, iar alţii facilitează această curgere. Pentru înţelegerea principiilor care guvernează curgerea sângelui prin complexul sistem vascular trebuie cunoscute, de asemenea, principiile mecanicii fluidelor.

Scanned with OKEN Scanner

Factori care determină curgerea sângelui: presiunea de perfuzie

Diferența de presiune între două puncte *de-a lungul* vaselor sanguine este denumită **presiune de perfuzie**. *Perfuzie* înseamnă „curgere prin". Presiunea de perfuzie este forța care face să curgă masa de sânge.

La baza aortei, presiunea medie a sângelui este de circa 98 mmHg (vezi *Presiunea arterială*). Pe măsură ce sângele circulă în arborele sistemic, această presiune este disipată. Presiunea sângelui la intrarea în vena cavă este de numai 3 mmHg. Astfel, presiunea de perfuzie în circuitul sistemic este de 98–3 = 95 mmHg.

La baza arterei pulmonare, presiunea medie a sângelui este de circa 13 mmHg. Presiunea pulmonară venoasă este de 5 mmHg. Astfel, presiunea pulmonară de perfuzie este de 13–5 = 8 mmHg.

De reținut că presiunea de perfuzie în circuitul sistemic este mult mai ridicată decât presiunea de perfuzie din circuitul pulmonar, deși debitul cardiac este același în circulația pulmonară și circulația sistemică. De aceea circulația sistemică este *circulație de înaltă presiune* sau de *înaltă rezistență*, iar circulația pulmonară este *circulație de joasă presiune* sau de *mică rezistență*.

Presiunea transmurală în sistemul circulator

O altă forță presională care însoțește curgerea sângelui este *presiunea transmurală*. Presiunea transmurală este diferența de presiune hidrostatică dintre sângele din vasele sanguine și fluidul interstițial. Presiunea transmurală se realizează prin *traversul* vaselor sanguine. Presiunea transmurală este denumită și *presiune de destindere* deoarece aceasta este presiunea care se exercită asupra peretelui vaselor sanguine, dinspre interior spre exterior.

Presiunea de umplere în sistemul circulator

Diferența de presiune între aortă și vena cavă este menținută de activitatea de pompare a inimii. Dacă inima se oprește din activitate, sângele continuă să mai circule pentru câteva momente de la aortă către vena cavă. Această mișcare a sângelui de la aortă prin sistemul periferic către cavă determină scăderea presiunii în aortă. Adăugarea de sânge în vena cavă determină creșterea presiunii în aceasta. În scurt timp, însă, diferențele presionale dintre aortă și cavă dispar. Presiunea sângelui se egalizează în toate punctele sistemului circulator (presiunea de perfuzie devine *zero*), iar circulația sângelui în sistem încetează. Experimental s-a constatat că această presiune are valoarea medie de 7 mmHg. Această presiune se numește **presiune medie de umplere** circulatorie. Astfel, chiar dacă inima s-a oprit, sângele destinde încă vasele în care este adăpostit. Dacă se efectuează o transfuzie unui animal cu cordul oprit, vasele se destind mai mult, iar presiunea circulatorie de umplere crește peste 7 mmHg. Invers, eliminarea de sânge de la un animal cu cordul oprit determină scăderea presiunii circulatorii de umplere.

Interconversia presiunii în sistemul circulator

Majoritatea presiunii generate de cord în sistolă (circa 95%) este preluată și stocată de aortă (ca energie potențială, respectiv, presiune transmurală), aceasta determinând curgerea sângelui spre periferie în perioada când ventriculul se află în diastolă. Restul de 5% energie este folosit pentru producerea curgerii sângelui (energie cinetică) în sistolă. Deoarece întreaga energie a sistemului este constantă, creșterea componentei energetice cinetice determină scăderea componentei energetice potențiale. În condițiile unui debit constant, viteza de curgere a sângelui între două puncte din sistemul circulator crește dacă suprafața de secțiune scade. În consecință, energia cinetică crește, iar energia potențială (presiunea transmurală) scade. Deoarece presiunea transmurală este cea care presează asupra pereților vaselor menținându-le deschise, acestea tind să colapseze dacă viteza de curgere crește, presiunea exterioară fiind mai mare decât cea transmurală (presiune transmurală negativă). Când viteza de curgere scade, componenta cinetică scade, de asemenea.

Scanned with OKEN Scanner

Relația debit sanguin – suprafață de secțiune – viteză de curgere

Debitul sanguin al sistemului cardiovascular este același în toate punctele sale indeferent de *suprafața totală de secțiune* : circa 5,0 L/min, la un animal de 70 kg, în repaus. Suprafața totală de secțiune a sistemului vascular rezultă din însumarea suprafeței de secțiune a tuturor vaselor sanguine la aceeași distață de cord. La baza aortei și a arterei pulmonare, suprafața de secțiune este minimă, egală cu diametrul aortei, respectiv al arterei pulmonare. Pe măsură ce arterele se ramifică, suprafața totală de secțiune crește, devenind maximă la nivel capilar. Pe măsura confluirii acestora în venule, iar a venulelor în vene, suprafața totală de secțiune scade devenind minimă la baza venelor mari : cave și pulmonare (fig. 4.30).

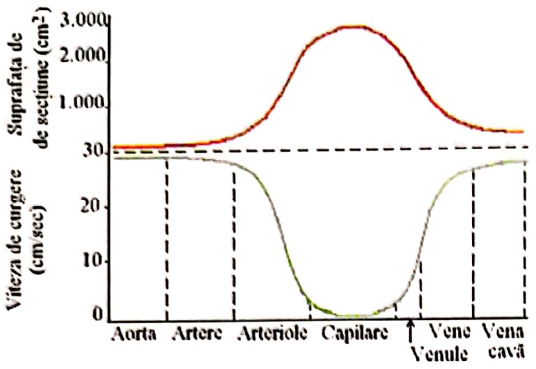


Figura 4.30. Relația grafică dintre mărimea suprafeței totale de secțiune și viteza de curgere a sângelui în sistemul circulator sanguin: viteza de curgere a sângelui variază invers proporțional cu suprafața de secțiune, fiind maximă în arterele mari și minimă în capilare (după Wiedmeier, V.T., *Cardiac and circulatory physiology*, în *Essentials of human physiology*).

Deoarece debitul sanguin este același în orice punct al sistemului vascular, viteza de curgere se modifică în funcție de mărimea suprafeței de secțiune :

$$V = Q/A, \qquad (4.1)$$

unde:

V = viteza de curgere a sângelui (cm/s), Q = debitul sanguin (cm^3/min), iar A = suprafața de secțiune (cm^2).

Deoarece Q = constant, V = 1/A, adică, viteza de curgere este invers proporțională cu suprafața de secțiune. Pentru variația valorilor vitezei de curgere a sângelui în sistemul cardiovascular vezi subcapitolul *Viteza de curgere a sângelui: valori, factori de influență*).

Factori care influențează curgerea sângelui în sistemul vascular: geometria vaselor sanguine

Lungimea și raza unui vas sanguin influențează curgerea sângelui astfel :

– dacă presiunea de perfuzie se menține constantă, creșterea lungimii unui vas determină scăderea debitului prin acel vas. Respectiv, debitul (Q) este invers proporțional cu lungimea (L) a vasului;

– modificarea razei vasului are efecte dramatice asupra debitului: debitul sanguin este invers proporțional cu puterea a 4-a a razei vasului. Astfel, dublarea razei vasului determină scăderea de 16 ori a debitului sanguin și invers.

Atât lungimea tubului cât și raza acestuia influențează debitul sanguin prin introducerea unei noi variabile, *rezistența vasculară*, R (vezi mai jos). Astfel, debitul sanguin (Q) poate fi calculat ca raport între presiunea de perfuzie (ΔP) și rezistența vasculară, R:

$$Q = \Delta P/R \qquad (4.2)$$

Factori care se opun curgerii sângelui în sistemul circulator: rezistența vasculară

Curgerea sângelui în sistemul vascular este frânată prin acțiunea unor forțe de frecare între moleculele de fluid, între elementele figurate și plasma sanguină, precum și între sânge și peretele vascular. Toate aceste forțe de frecare constituie **rezistența vasculară**. Pe măsură ce sângele se deplasează prin vasele sanguine are loc o scădere a presiunii datorită pierderii de energie atribuite acestor forțe fricționale. Rezistența vasculară (R) este determinată de:

Scanned with OKEN Scanner

– geometria vaselor (direct proporţională cu lungimea (L) şi invers proporţională cu puterea a 4-a a razei vaselor (r^4);

– natura fluidului (vâscozitatea sângelui, V):

$$R = L \cdot V / r^4 \qquad (4.3)$$

Deoarece lungimea vaselor şi vâscozitatea sângelui în sistemul cardiovascular sunt relativ constante, rezistenţa vasculară depinde în principal de raza vaselor.

Cunoscând : $Q = \Delta P \cdot r^4/(L \cdot V)$ (ecuaţia Poiseuille pentru măsurarea debitului lichidelor de tip ne-Newtonian) şi $R = L \cdot V/r^4$, se poate înlocui în ecuaţia lui Poisseuille $r^4/(L \cdot V)$ cu R, rezultând : $Q = \Delta P/R$, din care relaţie poate fi extrasă rezistenţa : $R = \Delta P/Q$.

Relaţia rezistenţă – debit sanguin

În figura 4.31 este prezentată relaţia dintre presiunea de perfuzie şi debit în două tuburi cu diametre diferite. Tubul îngust oferă o rezistenţă mai mare decât tubul larg. Pentru aceeaşi diferenţă de presiune, debitul este mai mare în tubul cu rezistenţă mai scăzută. În exemplul din figura 4.31, diferenţa de presiune este de 60 mmHg şi aceasta creează un debit de 1 600 mL/min în tubul larg. Aceeaşi diferenţă de presiune (60 mmHg) determină un debit de numai 100 mL/min în tubul îngust. Rezistenţa la curgere a tubului îngust este de 16 ori mai mare decât a tubului larg. Faptul că rezistenţa vasculară este invers proporţională cu puterea a patra a razei tubului, iar debitul sanguin este la rândul lui invers proporţional cu rezistenţa vasculară permite ca o mică variaţie a razei tubului vascular să realizeze modificări relativ mari ale debitului sanguin. Cu alte cuvinte, mici variaţii ale tonusului arteriolar controlează mari variaţii de debit către organe.

De asemenea, rezistenţa fiind proporţională cu lungimea tubului (L), este mai greu de forţat curgerea lichidului printr-un tub lung decât printr-un tub mai scurt, cu aceeaşi rază.

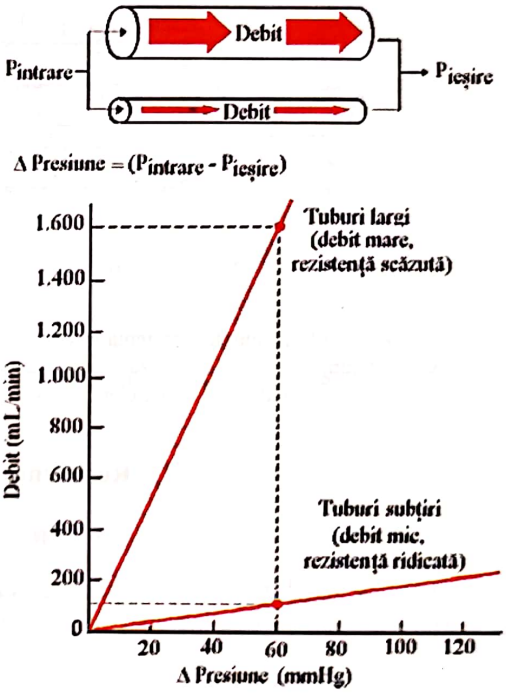


Figura 4.31. Efectul rezistenţei vasculare asupra debitului sanguin: vasele cu diametru mai mare opun o rezistenţă mai redusă la curgere, astfel că la aceeaşi presiune de perfuzie, debitul variază considerabil (raportat la aceeaşi suprafaţă de secţiune: πr^2).

Rezistenţa vaselor capilare

Aşa după cum a fost menţionat, presiunea de perfuzie care determină curgerea sângelui în arteriole este mai mare decât presiunea de perfuzie care determină curgerea sângelui în capilare. Aceasta conduce la concluzia că arteriolele oferă o rezistenţă la curgere mai mare decât capilarele. Totuşi, tuburile capilare au raza mai mică decât cea a arteriolelor. Având în vedere că raza este determinantul major al rezistenţei la curgere, pare paradoxal ca tuburile cu raza mai mică să ofere o rezistenţă mai scăzută. Explicaţia acestui aparent paradox este următoarea (fig. 4.32) : un tub capilar are diametrul mai mic decât o arteriolă, dar fiecare arteriolă se distribuie unui număr imens de capilare, iar rezistenţa netă a tuturor acestor capilare este mai mică decât a singurei arteriole care le furnizează sânge.

În sistemul cardiovascular, unele vase sunt poziţionate în paralel, altele în serie. Aorta şi artera femurală sunt aranjate în serie. Arteriolele sunt aranjate în paralel unele faţă de altele. De asemenea, capilarele. În cazul vaselor aranjate în serie, rezistenţa lor totală este o sumă a rezistenţei fiecărui vas în parte (fig. 4.33 sus) :

Scanned with OKEN Scanner

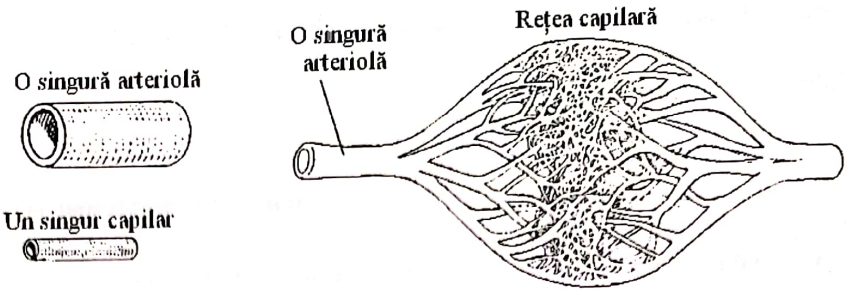


Figura 4.32. Rezistența arteriolară și rezistența capilară: rezistența unei arteriole este mai mică decât a unui capilar, dar mai mare decât a rețelei capilare pe care o aprovizionează cu sânge.

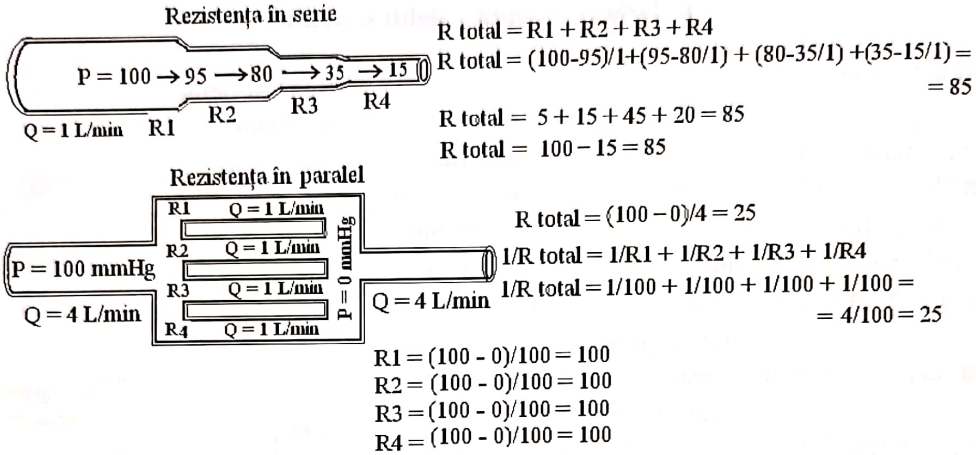


Figura 4.33. Diferențele de rezistență în cazul celor două sisteme de aranjament al vaselor sanguine: aranjamentul în serie al vaselor sanguine (sus) are dezavantajul unei rezistențe vasculare mai mari decât aranjamentul în paralel (jos) (după Wiedmeier, V.T., *Cardiac and circulatory physiology*, în *Essentials of human physiology*).

Rezistența în serie și rezistența în paralel

$$R_{total} = R_1 + R_2 + R_3 + R_4 \ldots\ldots \quad (4.4)$$

În cazul vaselor aranjate în paralel, rezistența totală este mai redusă decât suma rezistenței fiecărui vas în parte. Rezistența vaselor în paralel rezultă din însumarea inversului rezistenței fiecărui vas în parte (fig. 4.33 jos):

$$1/R_{total} = 1/R_1 + 1/R_2 + 1/R_3 + 1/R_4 \ldots \quad (4.5)$$

Aranjamentul în paralel al majorității vaselor sanguine devine avantajos deoarece mici creșteri presionale determină mari creșteri ale debitului și, cel mai important, curgerea poate fi șuntată de la un pat vascular (prin vasoconstricție) la un alt pat vascular (vasodilatat) fără modificarea presiunii sau a debitului sanguin total.

Relația rezistență – curgere laminară/turbulentă

Moleculele care curg într-un tub cilindric tind să se așeze în straturi concentrice. Această așezare este determinată de forța de adeziune dintre pereții vasului și moleculele de fluid. Straturile concentrice de lichid alunecă unele între altele micșorând rezistența (fig. 4.34). Datorită rezistenței scăzute, straturile periferice au o viteză de curgere minimă, iar cele centrale au o viteză maximă, ceea ce eficientizează curgerea. În anumite condiții, însă, moleculele de fluid nu mai rămân în straturi concentrice, astfel încât curgerea devine turbulentă. Curgerea turbulentă este mai puțin eficientă și poate determina:

– apariția de zgomote sau murmure în sistemul cardiovascular;

Scanned with OKEN Scanner

– creşterea rezistenţei la curgere, ceea ce necesită o presiune mai mare pentru menţinerea unui debit constant, sau, cu alte cuvinte, debitul sanguin scade dacă presiunea de perfuzie rămâne constantă.

Limita dintre curgerea laminară şi cea turbulentă poate fi apreciată pe baza calculului numărului lui Reynold (NR), astfel:

NR = densitatea fluidului × diametrul vaselor × viteza medie de curgere/vâscozitate

Valorile sub 2000 indică o curgere laminară, iar valorile peste 3000 indică o curgere turbulentă. Astfel, creşterea bruscă a diametrului vaselor (aneurism) ori a vitezei de curgere (ca în punctele de stenoză), precum şi scăderea vâscozităţii (în anemie, de exemplu) tind să producă o curgere turbulentă.

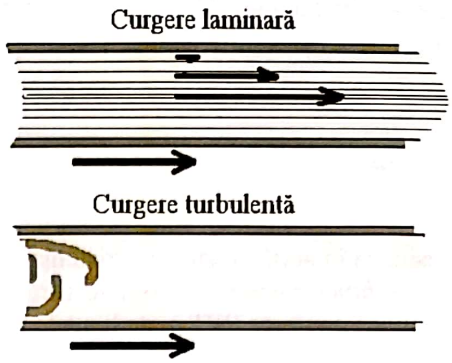


Figura 4.34. Curgerea laminară cu formarea de straturi concentrice de lichid (sus) şi curgerea turbulentă, generatoare de zgomote şi cu efect de creştere a rezistenţei (jos). Săgeţile groase indică direcţia de curgere a sângelui.

Efectul hematocritului asupra rezistenţei vasculare

Un determinant important al rezistenţei este vâscozitatea fluidului (V din formula lui Poiseuille): creşterea vâscozităţii fluidului determină creşterea proporţională a rezistenţei la curgere. Mierea, de exemplu, este mai vâscoasă decât apa, astfel că un tub oferă o rezistenţă la curgere mai mare pentru miere decât pentru apă.

Vâscozitatea normală a sângelui este de aproximativ trei ori mai mare decât vâscozitatea apei. Vâscozitatea sângelui este dată în special de elementele sale figurate, fiecare exercitând forţe de fricţiune faţă de celelalte elemente figurate şi faţă de peretele vascular. Curba de creştere a vâscozităţii sângelui în funcţie de hematocrit este prezentată în figura 4.35. Dacă un sânge cu hematocrit normal (de aproximativ 40%) are vâscozitatea aproximativ 3, înseamnă că rezistenţa la curgere este de trei ori mai mare decât a apei şi este nevoie de o presiune de perfuzie de trei ori mai mare pentru a împinge sângele prin acelaşi tub. Creşterea hematocritului de la 40% la 60 – 70% determină creşterea de aproape 10 ori a vâscozităţii, iar curgerea în vas este încetinită proporţional cu vâscozitatea.

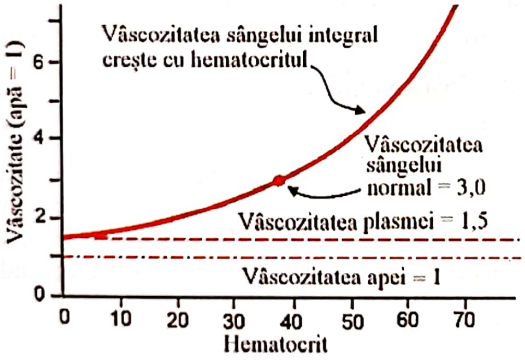


Figura 4.35. Efectul creşterii hematocritului asupra vâscozităţii sângelui.

Rezistenţa periferică totală

Rezistenţa periferică totală este rezistenţa netă a circulaţiei sistemice. Ca oricare rezistenţă, rezistenţa periferică totală (RPT) este definită ca raportul dintre diferenţa de presiune (presiunea de perfuzie) şi debit. Pentru calculul rezistenţei periferice totale, presiunea de perfuzie este diferenţa dintre presiunea arterei aorte şi presiunea venei cave. Debitul sanguin este egal cu debitul cardiac. La un câine de talie mijlocie în repaus, presiunea medie în artera aortă este de 98 mmHg, presiunea medie din vena cavă este de 3 mmHg, iar debitul cardiac este de 2,5 L/min. În aceste condiţii,

$$RPT = 95 \text{ mmHg}/2{,}5\text{L/min} = 38 \text{ mmHg/L/min}^3 \quad (4.6)$$

Aceasta înseamnă că este necesară o presiune de 38 mmHg pentru a forţa 1 L de sânge să treacă într-un minut prin circuitul sistemic. Deoarece presiunea în vena cavă este aproape zero, această valoare este deseori

[3] Rezistenţa periferică se măsoară standard în dynes/cm. Pentru scopurile noastre ilustrative, putem accepta măsurarea în mmHg/L/min.

Scanned with OKEN Scanner

ignorată în calculul RPT. Ecuația simplificată a calculului RPT este, în acest caz, raportul dintre presiunea aortică (PA) și debitul cardiac (DC):

$$RPT = \frac{PA}{DC} \quad (4.7)$$

Exemple de modificări ale rezistenței periferice totale

Raportul de mai sus poate fi rearanjat astfel încât să se calculeze presiunea aortică sub forma produsului dintre rezistența periferică totală și debitul cardiac: PA = RPT × DC. Conform acestei ecuații, presiunea în aortă crește cu rezistența periferică și/sau debitul cardiac. De exemplu,

– *hipertensiunea* la om se caracterizează prin vasoconstricție arteriolară sistemică excesivă. Aceasta determină creșterea RPT peste limitele normale, debitul cardiac rămânând aproape normal la omul hipertensiv;

– în alte situații, RPT și debitul cardiac se modifică în direcții opuse. De exemplu, la un câine în perioada de *trecere de la repaus la efort*, RPT scade la valori de cinci ori mai mici decât cele de repaus, prin dilatarea arteriolelor din mușchii scheletici. În schimb, debitul cardiac crește, ajungând la valori de peste cinci ori față de normal în condiții de efort greu. Rezultatul este creșterea puternică a presiunii aortice ;

– un alt exemplu este cel al *hemoragiilor*, care reduc debitul cardiac (prin scăderea presiunii de distensie ventriculară). Prin reflexe compensatoare se produce vasoconstricție arteriolară în rinichi, circulația splanchnică și mușchii scheletici în repaus. Rezultatul este limitarea scăderii presiunii aortice. Menținerea presiunii aortice este esențială pentru asigurarea unui debit normal către creier, cord și mușchii scheletici în activitate.

Rezistența vasculară pulmonară

Valorile presiunii sanguine pulmonare reduse comparativ cu cele sistemice denotă că arborele arterial pulmonar opune o *rezistență scăzută* la curgerea sângelui. Valoarea scăzută a presiunii în venele pulmonare denotă faptul că venele pulmonare opun, de asemenea, o rezistență mică la curgerea sângelui. Căderea de presiune între artere și capilarele pulmonare este redusă comparativ cu cea sistemică datorită *rezistenței arteriolare reduse* (vezi în continuare *Rezistența vasculară pulmonară* în *Sistemul respirator*).

Valorile rezistenței periferice totale în circulația sistemică și în circulația pulmonară

În cazul circulației sistemice, la o presiune de perfuzie (ΔP) de circa 100 mmHg (considerând o presiune medie aortică de 100 mmHg și o presiune medie atrială dreaptă de 0 mmHg, rezultă: 100 – 0 = 100) și un debit sanguin (Q) de 5 L/min rezultă o rezistență periferică totală (RPT) de 20 mmHg:

$$RPT = \Delta P/Q = 100/5 = 20 \quad (4.8)$$

În cazul circulației pulmonare, presiunea de perfuzie este de circa 15 mmHg :

$$RPT = \Delta P/Q = 15/5 = 3 \quad (4.9)$$

Se constată astfel că rezistența pulmonară este de circa șapte ori mai redusă decât rezistența sistemică. Acest calcul explică astfel de ce peretele ventriculului drept este mult mai subțire decât cel al ventriculului stâng. De asemenea, se poate constata că, în cazul indivizilor cu hipertensiune, rezistența periferică este ridicată, debitul cardiac rămânând constant. Costul învingerii rezistenței fiind disiparea presiunii, acolo unde rezistența este ridicată, pierderea de presiune este ridicată.

Repartizarea presiunii sanguine și a rezistenței vasculare la curgerea sângelui în sistemul circulator

În figura 4.36 este prezentat profilul presional normal în circulația sistemică. Presiunea sângelui este maximă în aortă (în general 98 mmHg) și minimă în vena cavă (3 mmHg), creând o presiune de perfuzie (98 – 3 = 95 mmHg) care forțează curgerea sângelui prin sistemul vascular. Energia consumată pentru transportul sângelui este convertită în căldură prin frecarea sângelui de pereții vaselor. Presiunea sângelui scade cu doar 3 mmHg la trecerea sângelui prin aortă și celelalte mari artere. Explicația o constituie rezistența scăzută pe care o opun aceste vase la curgerea sângelui. Cea mai mare scădere de presiune are loc în timpul trecerii sângelui prin arteriole. Aceasta înseamnă că arteriolele opun o mai mare rezistență la curgerea sângelui decât oricare segment al circulației sistemice. Deși capilarele și venulele oferă și ele o rezistență substanțială la curgerea sângelui, rezistența (și scăderea de presiune) în aceste teritorii vasculare este totuși mai redusă decât în arteriole. Venele mari sunt vase cu rezistență redusă la curgerea sângelui.

Scanned with OKEN Scanner

Complianța vasculară și rolul acesteia în repartizarea presiunii sanguine

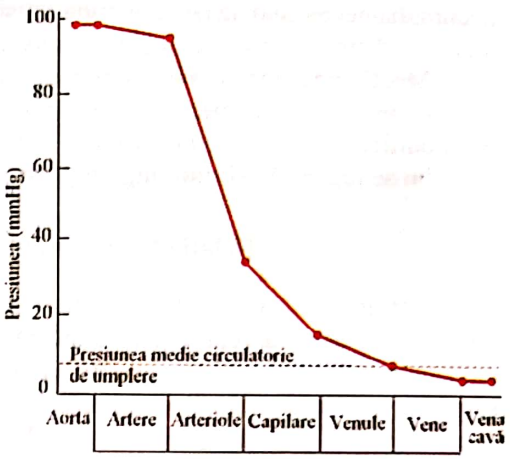


Figura 4.36. Variația presiunii sângelui (presiunea hidrostatică) în diferite segmente ale circulației sistemice. Pentru aortă și celelalte artere mari au fost înscrise valorile medii ale presiunilor pulsatile.

În cazul reluării activității cordului la un animal cu presiunea circulatorie de umplere egalizată în jurul a 7 mmHg, cu fiecare bătaie, cordul preia sânge din vena cavă și îl împinge în aortă. Volumul de sânge din vena cavă scade, iar presiunea coboară sub 7 mmHg. Pe de altă parte, volumul de sânge din aortă crește, iar presiunea în aortă se ridică peste 7 mmHg. Presiunea în vena cavă scade cu aproximativ 4 mmHg (de la 7 la 3 mmHg), iar presiuna din aortă crește cu aproximativ 91 mmHg (de la 7 la 98 mmHg). Este important de explicat de ce în vena cavă presiunea scade atât de puțin, iar în aortă crește atât de mult în condițiile în care volumul de sânge preluat cu fiecare bătaie de către cord din vena cavă este egal cu cel trimis în aortă. Cauza este complianța mult mai mare a pereților venoși comparativ cu cei arteriali. Un vas compliant se destinde repede când i se adaugă un nou volum de sânge. Prin definiție, **complianța** este raportul dintre diferența de volum și diferența de presiune. În figura 4.37 sunt prezentate curbele variațiilor de volum ale venelor (care au o complianță ridicată) și arterelor (care au o complianță scăzută) într-un sistem cardiocirculator în care a fost reluată activitatea cordului pornindu-se de la presiunea circulatorie de umplere. Graficul arată că la o presiune de 7 mmHg, venele conțin o cantitate mai mare de sânge decât arterele datorită faptului că sunt mai compliante. Când cordul preia o cantitate de sânge din vene, presiunea venoasă scade de la 7 la 4 mmHg. Același volum de sânge adăugat arterelor (care sunt mai puțin compliante) determină creșterea presiunii sângelui de la 7 la 98 mmHg. Creșterea presiunii din artere este de circa 20 de ori mai mare decât scăderea presiunii în vene. Altfel spus, venele sunt de 20 de ori mai compliante decât arterele.

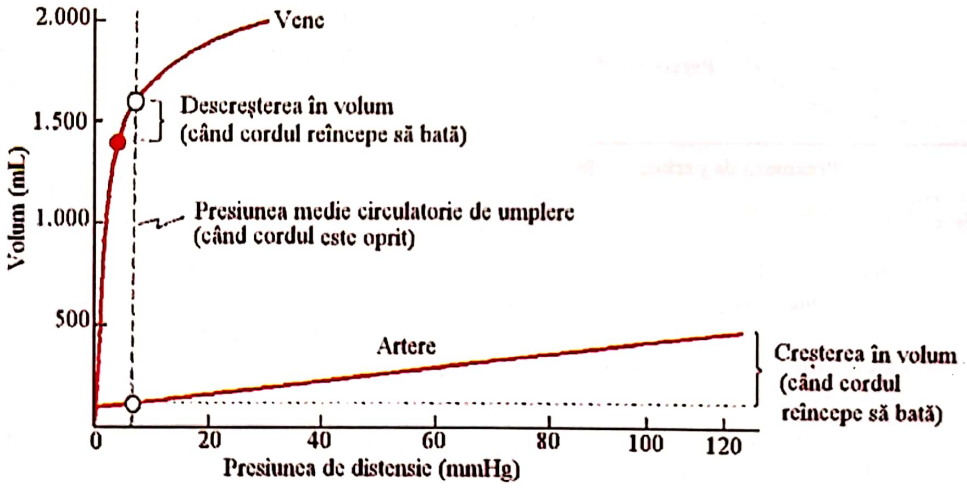


Figura 4.37. Complianța venoasă comparativ cu complianța arterială: venele sunt mult mai compliante (distensibile) decât arterele, astfel că ele înmagazinează un volum mai mare de sânge decât arterele pentru o presiune de distensie dată. De exemplu, dacă cordul este oprit și presiunea în sistemul circulator este de 7 mmHg (presiunea medie circulatorie de umplere), la un volum de sânge de 1600 mL conținut în vene corespunde doar un volum de 125 mL de sânge în artere (cercul alb din grafic). De asemenea, datorită faptului că venele sunt mult mai compliante decât arterele, scăderea presiunii venoase la reluarea activității cordului este mult mai redusă decât creșterea presiunii arteriale.

Diferența de complianță dintre artere și vene este normală având în vedere funcțiile diferite ale acestor două tipuri de vase. Venele constituie cel mai mare rezervor de sânge al corpului, astfel că este normal ca ele să poată primi sau elibera un mare volum de sânge fără o modificare prea mare a presiunii sanguine. Pe de altă parte, arterele funcționează ca mijloace de stocare a energiei create prin ejecția sângelui. O presiune arterială ridicată este necesară pentru a forța curgerea sângelui prin țesuturi. Arterele mari fiind vase relativ

Scanned with OKEN Scanner

necompliante pot înmagazina energia presiunii de ejecţie a sângelui pe care o eliberează în timpul diastolei menţinând circulaţia sângelui şi între sistole.

Menţinerea unei circulaţii normale a sângelui prin ţesuturile sistemice implică o presiune arterială ridicată deoarece arteriolele opun o rezistenţă ridicată curgerii sângelui. În plus, arteriolele reprezintă punctul de modificare a rezistenţei vasculare în sistemul circulator. Prin modificarea rezistenţei lor la curgerea sângelui se reglează debitul sanguin către organele irigate.

Relaţia tonus vascular – presiune transmurală (Legea LaPlace)

Într-un tub rigid, relaţia dintre presiunea de perfuzie şi debit este lineară (fig. 4.38). În tuburi distensibile, această relaţie este alineară: pe măsură ce presiunea din tub creşte, raza tubului creşte de asemenea (peretele se destinde). Rezultatul este scăderea rezistenţei şi creşterea debitului. În cazul vaselor sanguine mici care suportă o creştere de presiune, acestea vor prezenta o rezistenţă mai scăzută la curgere decât în cazul unei presiuni normale. Vasele sanguine însă posedă musculatură netedă cu posibilităţi de contracţie care modifică proprietăţile de distensibilitate ale acestora. Musculatura respectivă este în mod normal semicontractată constituind *tonusul*. Scăderea tonusului duce la creşterea distensibilităţii în timp ce creşterea tonusului duce la scăderea distensibilităţii. Dacă tonusul creşte foarte mult, vasele pot colapsa ducând la scăderea debitului sanguin până la *zero*, chiar în condiţiile existenţei unei presiuni de perfuzie. Acest fenomen poate să apară în arteriole şi este cunoscut sub numele de „presiune critică de închidere". Explicaţia fenomenului are la bază legea lui LaPlace, conform căreia valoarea tonusului (T) al unui vas sanguin este produsul dintre presiunea transmurală (P_{Tm}) şi raza tubului (R):

$$T = P_{Tm} \cdot r \qquad (4.10)$$

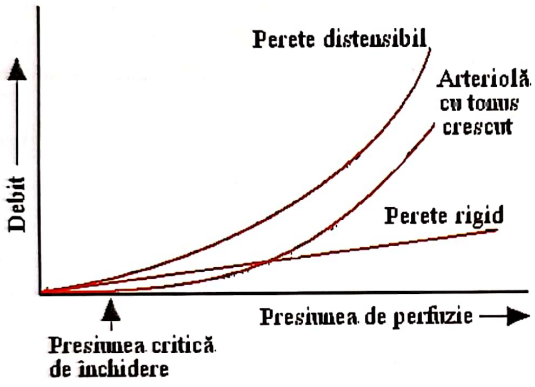


Figura 4.38. Efectul distensibilităţii peretelui vascular asupra debitului sanguin.

Creşterea excesivă a tonusului peretelui vascular peste valoarea $P_{Tm} \times r$ poate închide lumenul vasului.

În afara presiunii de perfuzie, care face să curgă sângele, într-un vas există şi o altă presiune, care destinde tubul (presiunea transmurală, P_{Tm}). Peretele vasului sanguin prezintă şi el o forţă circumferenţială, tonusul (T) care se opune P_{Tm}. Valoarea lui T trebuie să fie egală cu $P_{Tm} \cdot r$ pentru a fi păstrată integritatea peretelui vascular. Ecuaţia lui LaPlace explică faptul că aorta, vas cu raza de circa 1 cm, pentru a putea susţine o presiune transmurală de 100 mmHg trebuie să aibe în structura sa elastină, colagen şi muşchi neted, în timp ce capilarele, a căror rază este de doar 1×10^{-6} cm, pot susţine aceeaşi presiune transmurală de 100 mmHg deşi peretele lor este alcătuit doar din endoteliu. Aceeaşi ecuaţie explică fenomenele produse în cazul unei dilatări arteriale, când r atinge 2 sau chiar 3 cm (aneurism): tensiunea peretelui trebuie să crească foarte mult pentru păstrarea integrităţii vasului, structura putându-se rupe.

În concluzie, un tonus vascular crescut poate închide lumenul vascular blocând circulaţia în timp ce un tonus vascular scăzut sub limite normale poate genera aneurism şi rupturi vasculare.

Viteza de curgere a sângelui: valori, factori de influenţă

În aortă, sângele circulă cu o viteză de 0,4–0,5 m/s în sistolă, această viteză scăzând la 0,2 m/s în diastolă. Atât viteza de curgere din sistolă cât şi cea din diastolă suferă importante schimbări în plus sau în minus în funcţie de o serie de **factori**. Unul dintre aceşti factori este *activitatea cordului* care influenţează viteza de curgere a sângelui prin debitul cardiac: creşterea debitului cardiac determină creşterea vitezei de curgere a sângelui. Un alt factor care influenţează viteza de curgere a sângelui în vase este *diametrul vaselor* (mărimea suprafeţei de secţiune). La debit constant, viteza de curgere este mai mare în vase cu diametrul mai mic. Aorta se ramifică în vase cu diametrul din ce în ce mai mic, dar viteza sângelui nu creşte pentru menţinerea debitului constant ci scade. Aceasta deoarece suprafaţa totală de secţiune, prin însumarea suprafeţelor tuturor arterelor prin care sângele trece la un moment dat, creşte pe măsura depărtării de cord,

Scanned with OKEN Scanner

aşa după cum a fost arătat. Astfel, suprafaţa totală de secţiune creşte mult în arteriolele terminale determinând scăderea vitezei de curgere a sângelui. Viteza cea mai mică de curgere a sângelui se înregistrează în capilare, unde devine de o mie de ori mai mică decât în aortă: până la 0,3 mm/s. Parcurgerea unui capilar lung de 0,5 mm durează circa 2 s, ceea ce permite realizarea schimburilor difuzionale sânge lichid interstiţial şi invers.

Timpul de circulaţie reprezintă durata de timp necesară sângelui pentru a parcurge sistemul circulator, de la ventriculul stâng la atriul drept (circa 60 s).

FIZIOLOGIA ARTERELOR

Organizarea funcţională a arterelor

Arterele sunt vase prin care sângele curge în sens periferic: de la cord spre ţesuturi. În funcţie de ţesutul predominant din structura lor şi în funcţie de mărime, arterele se împart în artere de tip elastic (sau mari), artere de tip muscular (sau medii) şi arteriole.

În arterele mari (de tip elastic) *fibrele elastice* formează o reţea lamelară densă, dispusă concentric sau spiralat. Elasticitatea este necesară deoarece aorta şi arterele mari trebuie să se destindă cu fiecare ejecţie cardiacă de sânge.

Fibrele colagene din pătura medie şi adventice sunt dispuse circular sau spiralat formând o reţea fibrilară mult mai rezistentă la întindere decât fibrele elastice. Ele exercită o contrapresiune asupra vaselor sanguine numai după ce acestea au suferit un oarecare grad de destindere.

Fibrele musculare netede predomină în tunica medie a arterelor de calibru mijlociu şi mic, denumite şi *artere de distribuţie*. Fibrele musculare asigură prin contracţie sau relaxare tonusul vascular bazal şi capacitatea de ajustare a lumenului vaselor şi a debitului sanguin local la necesităţile variabile ale ţesuturilor.

Ţesutul fibros prezent mai ales în structura adventicei conţine fibre colagene de susţinere, o reţea elastică (limitanta elastică externă), *vasa vasorum* şi filete nervoase.

Proprietăţile funcţionale ale arterelor

Arterele prezintă două proprietăţi funcţionale: *elasticitate* şi *vasomotricitate*.

Elasticitatea este proprietatea mai ales a arterelor mari de a se alungi sub acţiunea unei forţe de întindere şi de a reveni la dimensiunile iniţiale după ce forţa de întindere a încetat să mai acţioneze.

Vasomotricitatea arterială este proprietatea arterelor de modificare a calibrului lor prin contracţia sau relaxarea musculaturii din structura peretelui lor. Vaso-motricitatea se manifestă prin vasoconstricţie sau vasodilataţie. Vasoconstricţia arterială este capacitatea arterelor de a-şi micşora calibrul prin contracţia fibrelor musculare din structura peretelui lor. Vasoconstricţia are loc îndeosebi în arteriole, vasele cu sensibilitate maximă la factorii neuro-umorali de reglare a tonusului vascular. Vasodilataţia este relaxarea musculaturii netede a arterelor şi are ca efect creşterea diametrului lor transversal. Aceasta va determina creşterea afluxului sanguin către un teritoriu irigat, iar pe plan general – tendinţa la scădere a presiunii arteriale.

Funcţiile arterelor

Pe baza proprietăţilor funcţionale descrise mai sus, arterele îndeplinesc următoarele funcţii:

– rezervoare de presiune ce înmagazinează o parte din energia sistolei cardiace eliberând-o în diastolă. Această funcţie se datorează fibrelor elastice şi este caracteristică arterelor mari. Fibrele elastice sunt alungite în timpul sistolei ventriculare, dezvoltând o tensiune elastică asupra masei sanguine odată cu revenirea la lungimea diastolică. Capacitatea mare de distensie a fibrelor elastice arteriale amortizează impulsul cardiac şi creşte randamentul propulsor al pompei cardiace. În timp ce ejecţia sângelui determină dilatarea aortei şi a arterelor pulmonare însoţită de acumularea unei părţi din energia potenţială a cordului, contracţia fibrelor elastice în diastolă transformă energia potenţială înmagazinată în sistolă în energie cinetică, contribuind la deplasarea sângelui spre teritoriul capilar în tot ciclul cardiac (fig. 4.39) ;

Scanned with OKEN Scanner

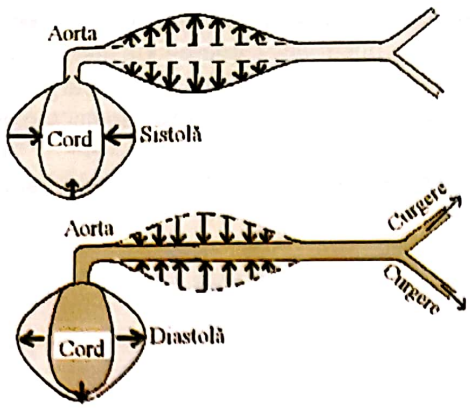


Figura 4.39. Geneza presiunii sistemice în timpul sistolei ventriculare prin pomparea unei noi cantități de sânge peste cea preexistentă (sus); menținerea presiunii sistemice și a curgerii sângelui în timpul diastolei prin contracția fibrelor elastice ale marilor artere (jos).

– tuburi de conducere și transport al sângelui, oferind o slabă rezistență la curgere, fapt evidențiat de scăderea doar în mică măsură a presiunii de-a lungul sistemului arterial (până la arteriole);

– filtru hidraulic: în artere, presiunea oxcilează în jurul unei valori medii, cu un maxim în sistolă și un minim în diastolă. Aceste oscilații presionale scad către vasele distale dispărând în capilare;

– controlează distribuția diferențiată a sângelui către diferite organe în funcție de cerințele acestora, sub influența inervației vegetative a sfincterului muscular arteriolar și sub influența unor metaboliți locali.

PRESIUNEA ARTERIALĂ

Presiunea arterială este forța cu care masa sanguină apasă excentric asupra pereților arteriali. Presiunea arterială determină tensionarea pereților arteriali creând **tensiunea arterială**. Între presiunea exercitată de masa sanguină și gradul de tensionare a pereților vasculari arteriali există relații de proporționalitate directă. Valoarea tensiunii arteriale este sensibil egală cu cea a presiunii sângelui. De aceea, determinarea presiunii arteriale se poate face la nivel de perete vascular sub forma tensiunii arteriale sau la nivel de lichid sanguin, sub forma presiunii sângelui.

Factorii determinanți ai presiunii arteriale

Presiunea arterială este creată și întreținută de: 1) forța de pompare a cordului, 2) elasticitatea arterială, 3) valoarea rezistenței vasculare (periferice), 4) volumul de sânge circulant și 5) vâscozitatea sângelui.

1. *Activitatea cordului* este factorul determinant al presiunii arteriale. La fiecare sistolă, cordul trimite o nouă cantitate de sânge peste cel preexistent în sistemul arterial. În absența activității cordului, presiunea arterială ar coborî la nivelul valorii presiunii medii de umplere circulatorie. Această presiune nu mai are ca efect propulsarea sângelui în sistemul circulator, așa după cum a fost menționat deja.

2. *Elasticitatea arterială* se opune creșterii exagerate a presiunii arteriale în sistolă și întreține presiunea diastolică.

3. *Rezistența vasculară* este forța de frecare dintre masa de sânge și pereți vaselor. Rezistența vasculară este minimă în aortă și arterele mari și maximă în arteriole. Arteriolele realizează circa 50% din rezistența întregului arbore vascular. Rezistența arteriolară (periferică) este controlată prin vasomotricitate: orice modificare a diametrului vascular determină, conform legii lui Poisseuille, modificări importante ale rezistenței vasculare. Modificarea rezistenței vasculare determină la rândul ei modificări ale presiunii sanguine.

4. *Volumul de sânge circulant* din arborele vascular participă la realizarea presiunii sanguine prin volumul masei circulante și prin vâscozitatea acesteia. Creșterea masei sanguine circulante, prin ingestia de lichide în cantitate mare, de exemplu, predispune la creșterea presiunii sângelui. Scăderea masei sanguine circulante, prin hemoragii, de exemplu, duce la scăderea presiunii sanguine.

5. Modificarea *vâscozității* sângelui afectează considerabil presiunea arterială prin modificarea rezistenței la curgere. Creșterea hematocritului duce la creșterea vâscozității sângelui și, implicit, la creșterea presiunii arteriale. Un exemplu în acest sens este tendința la hipertensiune a animalelor cu poliglobulie hipoxică normală (de altitudine) sau patologică.

Presiunea sistolică și presiunea diastolică

Valorile presionale ale sângelui în aortă și arterele pulmonare nu sunt constante ci pulsatile. La fiecare ejecție cardiacă, arterele primesc în lumenul lor o nouă cantitate de sânge care adăugat peste cel preexistent determină tensionarea pereților arteriali și creșterea consecutivă a presiunii arteriale până la o valoare de vârf

Scanned with OKEN Scanner

denumită **presiune sistolică** sau *maximă* (obişnuit, circa 120 mmHg la baza aortei şi circa 20 mmHg la baza arterei pulmonare). Între ejecţiile cardiace (în diastolele ventriculare) sângele continuă să curgă din artere spre/în capilarele sanguine. Pe măsură ce volumul de sânge în artere scade, peretele lor vascular devine mai puţin destins, astfel că presiunea arterială scade. Presiunea continuă să scadă până la o nouă ejecţie cardiacă. Valoarea minimă a presiunii arteriale, atinsă înaintea unei noi ejecţii, se numeşte **presiune diastolică** sau *minimă* (circa 80 mmHg la baza aortei şi circa 8 mmHg la baza arterei pulmonare). În tabelul 4.7 sunt prezentate valorile presiunilor sanguine în artera carotidă la diferite specii de animale şi la om.

În figura 4.40 sunt prezentate aspectele caracteristice ale variaţiilor presionale în artera pulmonară, aortă şi artera femurală şi sunt indicate valorile tipice pentru presiunile sistolice şi diastolice. De remarcat valorile scăzute ale presiunilor sistolice, diastolice şi diferenţiale din arterele pulmonare comparativ cu aorta, fapt ce explică denumirea de *circulaţie de joasă presiune* pentru circulaţia pulmonară şi *circulaţie de înaltă presiune* pentru circulaţia sistemică.

Tabelul 4.7

Valorile presiunilor sistolică, diastolică şi medie la diferite specii de animale şi la om (după Reece, W.O., 1996)

Specia	Presiunea sistolică/ diastolică (mmHg)	Presiunea medie	Specia	Presiunea sistolică/ diastolică	Presiunea medie
Girafă	260 / 160	219	Iepure	120 / 80	100
Cal	130 / 95	115	Cobai	100 / 60	80
Vacă	140 / 95	120	Şobolan	110 / 70	90
Porc	140 / 80	110	Şoarece	111 / 80	100
Oaie	140 / 90	114	Curcă	250 / 70	190
Om	120 / 70	100	Găină	175 / 145	160
Câine	120 / 70	100	Canar	220 / 150	185
Pisică	140 / 90	110			

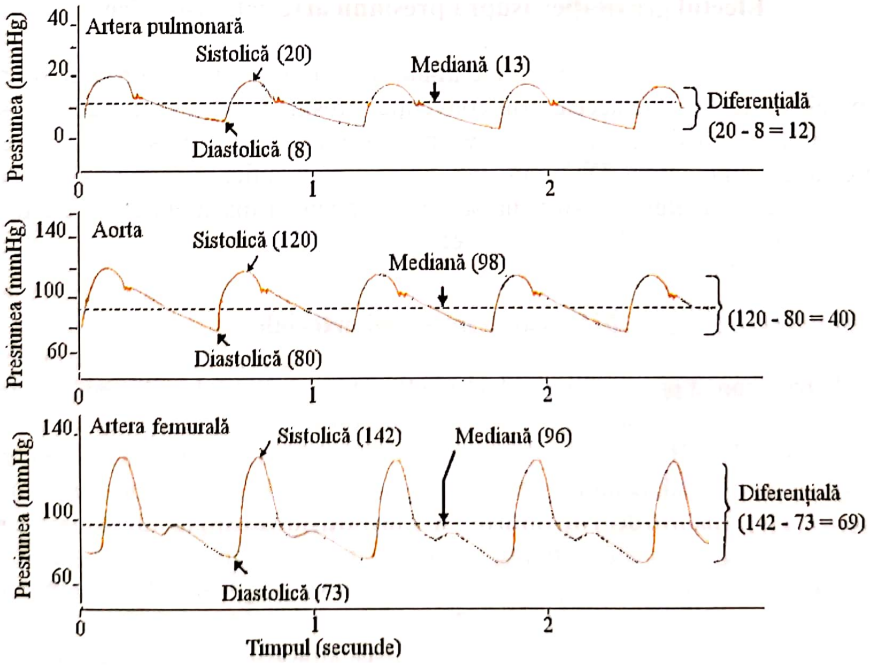


Figura 4.40. Aspectele grafice ale variaţiilor presiunii sângelui în artera pulmonară, artera aortă şi artera femurală la câine (după J.G. Cunningham, 1992).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Presiunea diferențială și presiunea medie

Diferența dintre presiunea sistolică și presiunea diastolică reprezintă **presiunea diferențială** sau *presiunea pulsului*. **Presiunea medie** (mai corect, *mediană*). este media presiunii în artere pe parcursul ciclului cardiac. Valoarea acestei presiuni nu se calculează ca medie aritmetică a presiunii sistolice și diastolice. Presiunea arterială medie se află între presiunea sistolică și cea diastolică, dar, datorită asimetrismului celor două valori, nu se află obligatoriu la jumătate între presiunea sistolică și cea diastolică. Deoarece sistola ocupă circa o treime din ciclul cardiac, iar diastola două treimi, presiunea arterială medie se află mai aproape de valoarea diastolică. Obișnuit, presiunea medie se calculează adăugând la valoarea presiunii diastolice o treime din valoarea presiunii diferențiale: presiunea medie este presiunea diastolică plus 1/3 din presiunea diferențială: $80 + (40 \times 1/3) = 80 + 13 = 93$. Pentru artera aortă, acest calcul aproximativ nu este valabil. În schimb, pentru artera femurală și pentru alte artere îndepărtate de aortă, această modalitate de calcul este destul de corectă. Cauza o constituie faptul că aspectul grafic al pulsațiilor presionale arteriale se schimbă pe măsură ce se îndepărtează de aortă, devenind mai subțiri și mai ascuțite la vârf. Această asimetrie a pulsurilor presionale face ca presiunea medie în arterele distale să fie mai aproape de presiunea diastolică decât de cea sistolică. Creșterea frecvenței cardiace determină creșterea presiunii medii, astfel: când sistola și diastola ocupă fiecare câte jumătate din ciclul cardiac, presiunea mediană ajunge să fie egală cu presiunea diastolică plus 1/2 din presiunea diferențială: $80 + 40/2 = 100$. În figura 4.19 au fost prezentate valorile presionale maxime, minime și mediane la baza marilor vase ale sistemului circulator.

Presiunea pulsului *crește* pe măsura depărtării de aortă. În schimb, presiunea medie *scade* conform principiului conservării energiei. Presiunea arterială medie este o măsură a energiei potențiale a masei sanguine, această energie potențială fiind transformată în energie calorică prin frecare pe măsura curgerii sângelui în sistemul circulator. Așa cum a fost prezentat anterior, majoritatea rezistenței vasculare o prezintă arteriolele și capilarele. De aceea cea mai mare scădere a presiunii medii are loc în aceste segmente ale circulației sistemice. Aorta și celelalte artere sistemice mari oferă doar o mică rezistență la curgerea sângelui. Presiunea arterială medie scade doar foarte puțin până la artera femurală, diferența fiind de aproximativ 3 mmHg. Presiunile medii sunt cele care trebuiesc luate în calculul presiunii de perfuzie.

În concluzie, față de aortă, în artera femurală, presiunea sistolică este mai mare, presiunea diastolică este mai mică, iar presiunea pulsului este mai mare.

Efectul gravitației asupra presiunii arteriale sistemice

Gravitația scade presiunea sângelui în vasele aflate deasupra nivelului cordului și crește presiunea în vasele aflate sub nivelul cordului. De aceea, prin convenție, presiunea hidrostatică este măsurată comparativ cu presiunea atmosferică. O presiune arterială de 98 mmHg reprezintă o presiune a sângelui cu 98 mmHg mai mare decât presiunea atmosferică. De asemenea, tot prin convenție, presiunea sângelui este măsurată la *nivelul cordului*. Presiunea sângelui dintr-o venă sau arteră poate fi măsurată la nivele diferite decât cel al cordului cu condiția efectuării corecțiilor impuse de efectul gravitației.

Măsurarea presiunii arteriale

Singura cale de măsurare a presiunii vasculare medii este cea a introducerii unui cateter în vasul a cărui presiune urmează a fi măsurată. Prima măsurare a presiunii arteriale medii a fost efectuată de preotul englez Stephen Hales. În anul 1730, Hales a introdus un tub (cateter) în artera femurală a unui cal neanesteziat și a constatat că sângele a urcat în tub până la o înălțime de peste 2,4 m de la nivelul aortei (o coloană de sânge de 2,4 m corespunde cu o presiune de 180 mmHg, aproape de două ori presiunea medie preconizată la un animal în repaus). Presiunea ridicată reflecta, desigur, disconfortul emoțional și fizic al animalului contenționat. Măsurarea presiunii arteriale prin conectarea arterei la aparatul de măsură constituie o metodă *directă* de măsurare.

Măsurarea *indirectă* a presiunii arteriale se poate face cu ajutorul *sfigmomanometrului aneroid. Metoda ascultatorie* se bazează pe provocarea și ascultarea zgomotelor lui Korotkov: crearea unei presiuni exterioare măsurabile asupra unei artere transformă circulația laminară a sângelui în circulație turbionară în artera respectivă, ceea ce generează la locul compresiunii zgomote ce pot fi percepute ascultatoriu cu ajutorul unui

stetoscop. Practic se exercită o presiune exterioară măsurabilă asupra arterei până se închide complet circulația în arteră. Apoi se decompresează lent: în momentul când presiunea exterioară a scăzut sub maxima arterială, sângele își reia circulația, însă sub formă turbionară în sectorul presat, generând zgomotele Korotkov. În acest moment, pe manometru se citește presiunea sistolică, maximă. Continuând decompresarea, când presiunea exterioară a scăzut sub minima arterială, sângele își reia circulația laminară, fapt marcat de dispariția zgomotelor Korotkov. În acest moment, pe manometru se citește presiunea diastolică, minimă. *Metoda palpatorie* se bazează pe identificarea pulsului în sectorul arterial decliv zonei compresate.

Pulsul presional

Ejectarea sângelui din ventriculul stâng în aortă determină expansiunea pereților acesteia și crearea unei unde denumite *undă pulsatilă*, *puls presional* sau *puls*, care se propagă până la periferia arborelui arterial. Viteza de propagare a undei pulsatile depășește de zece ori viteza sângelui, fiind de 5 m/s la originea aortei, față aproximativ 0,5 m/s, viteza de propagare a sângelui în același punct. Viteza undei pulsatile crește pe măsura propagării, atingând 10–15 m/s la periferia arborelui arterial. În capilare, amplitudinea undei pulsatile scade până la dispariție. Pulsul presional este distorsionat pe măsură ce se propagă spre periferie, undele devenind mai subțiri și mai ascuțite la vârf datorită, între altele, scăderii complianței arteriale pe măsura distanțării de cord (fig. 4.41). Cu înaintarea în vârstă, viteza pulsului presional crește ajungând la 10 m/s la baza aortei. Astfel, vasele mai puțin compliante transmit pulsul cu viteză mai mare decât vasele mai compliante. Înregistrarea grafică a pulsului arterial se numește sfigmografie, iar grafica obținută se numește *sfigmogramă*. Sfigmograma prezintă o curbă ascendentă denumită undă *anacrotă*, și o curbă descendentă mai lentă denumită undă *catacrotă*. Pe unda catacrotă se observă o mică deflexiune denumită unda *dicrotă*, produsă de închiderea valvulelor semilunare și care împarte sfigmograma într-o porțiune sistolică și una diastolică.

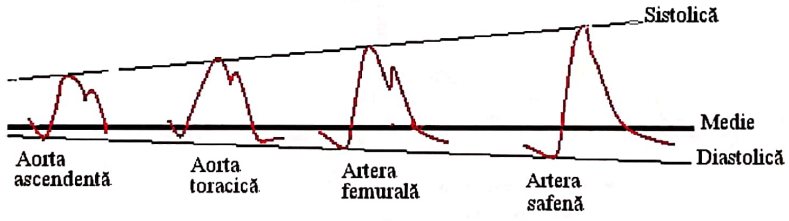


Figura 4.41. Aspectul grafic al distorsionării undei pulsului presional pe măsura depărtării de cord, de la artera aortă la artera safenă.

Factori care modifică presiunea pulsului și presiunea medie

Așa după cum a fost prezentat anterior, presiunea pulsului reprezintă diferența dintre presiunea sistolică și presiunea diastolică. Principalii factori care modifică pesiunea pulsului sunt: *volumul-bătaie*, *frecvența cardiacă*, *rezistența periferică totală* și *complianța arterială* (fig. 4.42).

Creșterea volumului-bătaie tinde să mărească presiunea pulsului. Deoarece ejecțiile cardiace sunt cele care creează pulsul este normal ca ejecțiile mai puternice să determine pulsații mai puternice (fig. 4.42A). Creșterea volumului-bătaie determină în același timp și creșterea presiunii medii prin *creșterea debitului cardiac*.

Cel de-al doilea factor care tinde să modifice presiunea pulsului este *frecvența cardiacă*. Între ejecțiile cardiace, sângele continuă să curgă din aortă spre periferia circulației sistemice, iar presiunea aortică scade. Presiune aortică se apropie de un minim înainte de a fi ridicată din nou de către următoarea ejecție cardiacă. Dacă frecvența cardiacă scade, intervalul dintre ejecții este mai lung, astfel că există un timp mai lung pentru curgerea sângelui din aortă în circulația sistemică. Astfel, presiunea sângelui din aortă scade la nivele mai joase, iar presiunea pulsului crește (fig. 4.42B). O scădere a frecvenței cardiace reduce și presiunea medie prin scăderea debitului cardiac. Figura 4.42C prezintă grafic efectul combinat al creșterii volumului-bătaie simultan cu scăderea frecvenței cardiace. În acest exemplu, debitul cardiac, care este produsul dintre frecvența cardiacă și volumul-bătaie, rămâne neschimbat. De aceea, și presiunea arterială medie rămâne

Scanned with OKEN Scanner

neschimbată. În schimb, presiunea pulsului creşte mult prin combinarea efectului unui volum-bătaie crescut şi a unei frecvenţe cardiace scăzute. Condiţiile de oxigenare la om şi la unele specii de animale conduc la o creştere a volumului-bătaie simultan cu scăderea frecvenţei cardiace. Astfel, la sportivii bine antrenaţi, presiunea arterială medie se menţine constantă în timp ce presiunea pulsului creşte.

Cel de-al treilea factor care creşte presiunea pulsului este *scăderea complianţei arteriale* (fig. 4.42D). Cu cât pereţii arteriali sunt mai rigizi (adică mai necomplianţi), cu atât este necesară o forţă mai puternică pentru a-i întinde. Rigiditatea arterială creşte presiunea sistolică deoarece presiunea arterială este mai mare cu fiecare ejecţie cardiacă. În acelaşi timp, rigiditatea arterială scade presiunea diastolică deoarece presiunea coboară mai mult între ejecţii. În acest caz, presiunea arterială *medie* ca produs dintre debitul cardiac şi rezistenţa periferică totală rămâne neschimbată. Marile artere tind să devină mai rigide ca rezultat al unui proces normal de îmbătrânire, în special la om, având ca efect creşterea presiunii pulsului.

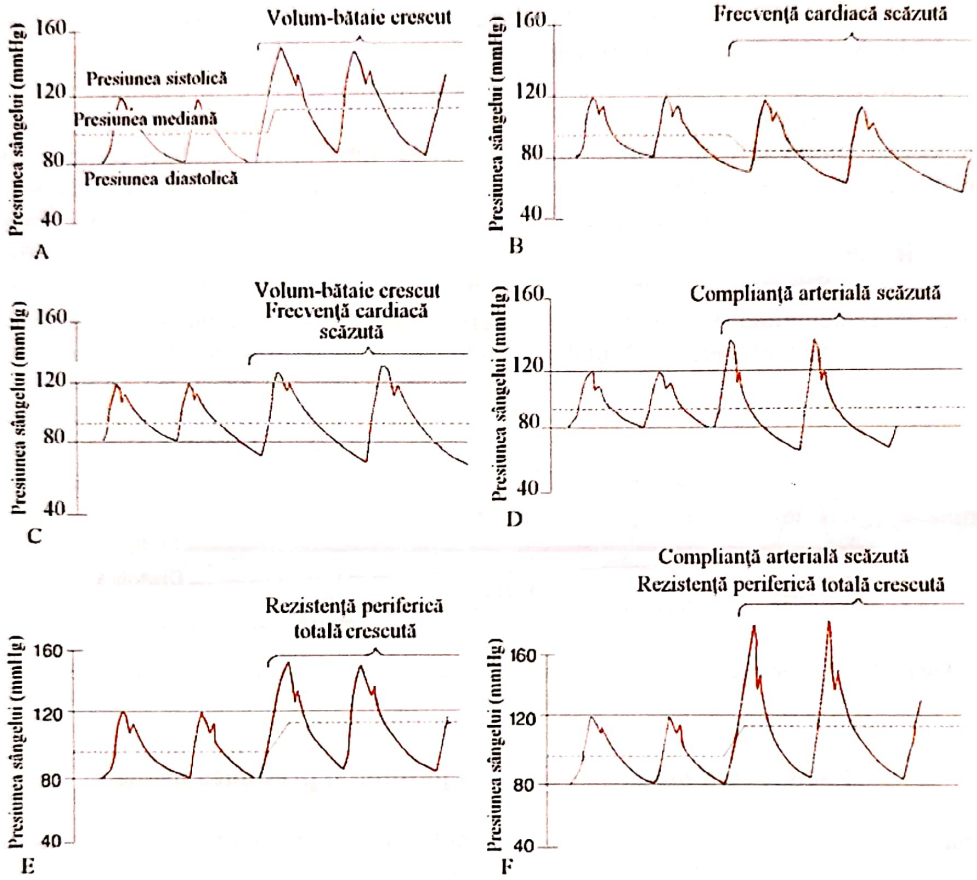


Figura 4.42. Înregistrări grafie ale variaţiilor presiunii arteriale cu relevarea factorilor care modifică presiunea pulsului: volumul bătaie, frecvenţa cardiacă, complianţa arterială, rezistenţa periferică (după Cunningham, J.G., *Textbook of veterinary physiology*, 1992).

Creşterea rezistenţei periferice totale (RPT) este un al patrulea factor care creşte presiunea pulsului (fig. 4.42E). RPT nu afectează direct presiunea pulsului ci acţionează prin creşterea rigidităţii arterelor. Mecanismul este următorul: 1) creşterea RPT (prin vasoconstricţie arteriolară) determină întoarcerea sângelui către arterele mari sau stagnarea; 2) presiunea arterială medie creşte; 3) arterele devin mai destinse decât normal; 4) destinderea forţează arterele mari către limitele elasticităţii lor, astfel că arterele destinse sunt mai rigide decât cele sub presiune normală. De menţionat că o creştere a RPT determină atât creşterea presiunii pulsului cât şi creşterea presiunii arteriale medii. Aşa după cum a fost menţionat anterior, RPT este crescută la oamenii hipertensivi. De aceea la persoanele hipertensive sunt mărite atât presiunea arterială medie cât şi presiunea pulsului. Dacă presiunea pulsului este normal 40 mmHg (120 sistolic–80 diastolic), o persoană hipertensivă poate avea o presiune a pulsului de 80 mmHg (190 sistolic–110 diastolic). Creşterea

Scanned with OKEN Scanner

presiunii pulsului la persoanele hipertensive este deseori accentuată de procesul normal de îmbătrânire, care scade în continuare complianţa arterială. Combinaţia dintre o complianţă arterială scăzută şi o RPT crescută creşte dramatic presiunea pulsului (fig. 4.42F). Presiunea pulsului la un bătrân hipertensiv poate creşte la 110 mmHg (200 sistolic–90 diastolic).

În concluzie, presiunea pulsului tinde să crească sub acţiunea unui volum-bătaie crescut, o frecvenţă cardiacă scăzută, complianţă arterială scăzută şi RPT crescută.

Oscilaţii fiziologice ale presiunii arteriale

Scăderea presiunii arteriale în diastolă şi creşterea ei în sistolă determină *unde* sau *oscilaţii de gradul I* (fig. 4.43). Mişcările respiratorii determină *oscialţii de gradul II*: în general, presiunea scade în inspiraţie şi creşte în expiraţie. Scăderea presiunii arteriale în inspiraţie se datorează dilatării pasive a vaselor din cavitatea toracică, vase care astfel cuprind o cantitate mai mare de sânge. Afluxul de sânge către cordul stâng şi, deci, debitul sistolic şi presiunea în artere vor scădea. Prin variaţiile presiunii interpleurale, însă, inspiraţia măreşte, iar expiraţia reduce afluxul de sânge către cordul drept; prin acest mecanism presiunea sângelui fiind influenţată în sens opus faţă de situaţia anterioară: presiunea arterială creşte în inspiraţie şi scade în expiraţie. În general, efectele de aspirare a sângelui sunt depăşite de către cele de dilatare a vaselor aferente cordului, însumarea efectelor celor două mecanisme fiind scăderea presiunii arteriale în timpul inspiraţiei. La animalele la care frecvenţa cordului se accelerează în inspiraţie (porc, câine, mânz), presiunea arterială creşte în inspiraţie şi scade în expiraţie. Variaţiile de tonus ale centrilor vasomotori determină *oscilaţiile de ordinul III* cu durate de zeci de secunde.

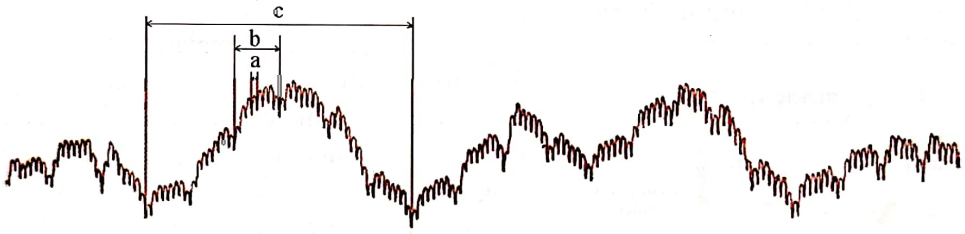


Figura 4.43. Oscilaţii de ordinul I (a), II (b) şi III (c) ale presiunii sângelui în artera carotidă la câine (înregistrare realizată în Laboratorul de fiziologie al F.M.V. Bucureşti, în anul 1963).

Reglarea presiunii arteriale

Menţinerea în limite normale a presiunii arteriale se realizează prin *mecanisme* **nervoase** şi **umorale**. Există un control **general** (central) al presiunii arteriale şi un control **local** (periferic), care ţine cont de cerinţele organice în substanţe nutritive, oxigen etc. Reglarea pe termen lung a presiunii sanguine implică echilibrul fluid al organismului, ceea ce este o funcţie a rinichilor (Wiedmeier). Reglarea pe termen scurt este o funcţie a sistemului cardiovascular.

Mecanismele generale de control al presiunii arteriale, nervoase sau umorale, sunt mecanisme de control *extrinsec* deoarece ele acţionează asupra organelor a căror presiune arterială o modifică din exteriorul acestora. Reglarea extrinsecă predomină în organe necritice, printre care *rinichii*, *organele splanchnice* şi *musculatura scheletică în repaus*. Mecanismele extrinseci au efecte puternice asupra cordului, ele acţionând pentru modificarea frecvenţei cardiace şi a volumului-bătaie, dar şi asupra arterelor, arteriolelor şi venelor.

Mecanismele locale sunt mecanisme de control *intrinsec*, ele acţionând din interiorul organelor a căror presiunea arterială o modifică. Mecanismele intrinseci predomină în controlul afluxului sanguin către organe critice, cum ar fi *cordul* (circulaţia coronară), *creierul* şi *musculatura scheletică în efort*. Muşchiul cardiac se află sub control general în timp ce vasele coronare se află în primul rând sub control local: când mecanismele neuroumorale cresc frecvenţa cardiacă sau contractilitatea cardiacă, rata metabolică a miocardului creşte, de asemenea. Intensificarea metabolismului miocardic determină intrarea în funcţie a mecanismelor locale de control, care determină creşterea debitului coronar.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismele generale au rolul a asigura controlul presiunii sângelui şi al volumului sanguin, astfel încât toate organele, sau cel puţin organele critice să beneficieze de un flux sanguin adecvat. Pentru asigurarea unei aprovizionări adecvate cu sânge a organelor critice, mecanismele generale pot reduce temporar debitul sanguin către organele necritice sub valoarea normală sau sub cea ideală.

Reglarea nervoasă a presiunii arteriale

Reglarea nervoasă (reflexă) constituie primul şi cel mai eficient mecanism general de realizare a homeostaziei circulatorii. Fiind reprezentat de acte reflexe, acest tip de reglare presupune participarea unor receptori, căi de conducere aferentă şi eferentă şi centri nervoşi, structuri care vor fi descrise în continuare.

Receptorii

Presoreceptorii. Rolul cel mai important în reglarea generală a presiunii arteriale revine *presoreceptorilor* (sinonime: *baroreceptori* sau *receptori de întindere*). Presoreceptorii sunt concentraţi la originea fiecărei artere carotide interne, într-o zonă cu lumenul uşor lărgit, numită *sinusul carotidian*, precum şi în peretele arcului aortic şi al ramificaţiilor sale majore, constituind *zonele reflexogene*, fig. 4.44). Acestea sunt structuri neuro-vasculare bogate în ţesut elastic şi elemente nervoase presosensibile, foarte vascularizate. Presoreceptorii sunt asemănători structural corpusculilor Pacini din piele. Ei sunt terminaţii nervoase libere modificate, iar distorsiunea lor (întinderea) determină creşterea descărcărilor de potenţial de receptor urmată de creşterea frecvenţei potenţialelor de acţiune în fibrele nervoase aferente. Scăderea întinderii are efecte opuse. Frecvenţa descărcărilor de potenţial creşte liniar cu presiunea arterială în limitele 100–180 mmHg. Presoreceptorii monitorizează atât presiunea absolută cât şi modificările de presiune. Receptorii de întindere sunt de tip lent adaptabili. Activarea lor determină scăderea reflexă a presiunii arteriale (vezi mai jos *Reglarea presiunii arteriale prin reflex cu punct de plecare baroreceptorii arteriali*).

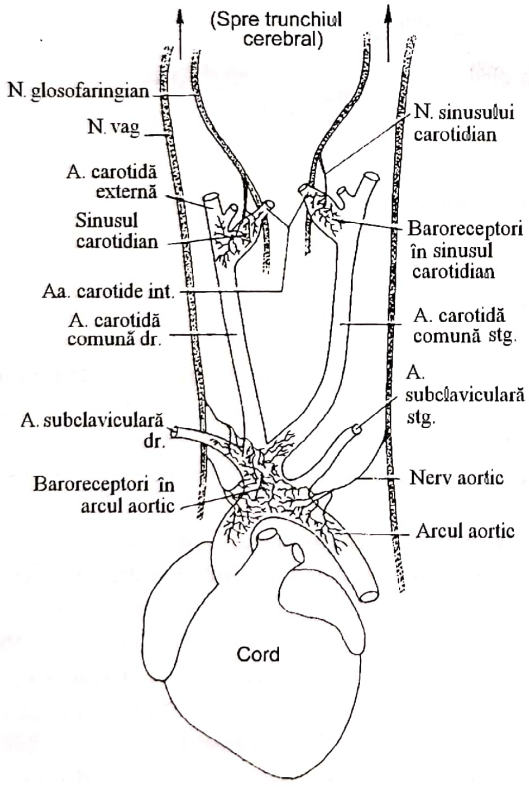


Figura 4.44. Localizarea baroreceptorilor arteriali în peretele sinusurilor arterelor carotide şi în peretele arcului aortic şi aî marilor ramificaţii.

Chemoreceptorii. Amplasaţi în zonele reflexogene din cârja aortică şi sinusul carotidian, alături de presoreceptori, chemoreceptorii *periferici* au ca funcţie primară reglarea respiraţiei. Aceşti receptori sunt sensibili la variaţiile de concentraţie ale O_2 şi CO_4. Modificările moderate ale concentraţiei acestor gaze afectează doar respiraţia, iar modificările relativ mari afectează şi presiunea sanguină. Hipoxia şi hipercapnia determină creşterea presiunii sanguine. De asemenea, aceşti receptori sunt sensibili la variaţiile de debit sanguin, astfel încât chiar dacă concentraţia gazelor respiratorii este normală, hipotensiunea (care implică un debit sanguin scăzut), poate conduce la o ventilaţie pulmonară crescută. Chemoreceptorii *centrali* sunt sensibili la variaţiile de concentraţie ale O_2 şi CO_2 din ţesutul nervos. Sensibili în special la variaţiile de nivel ale CO_2, când sunt stimulaţi, chemoreceptorii centrali determină o creştere a presiunii sanguine (datorită tahicardiei şi creşterii RPT).

Alţi receptori implicaţi în reglarea presiunii sanguine sunt localizaţi în plămâni şi cord. În atriul drept şi în atriul stâng sunt localizaţi receptori de întindere cardiaci. Ei recepţionează modificările de volum atrial (întinderea atrială sau preload). Fibrele aferente de la aceşti receptori ajung la cortex şi hipotalamus. Stimularea acestor receptori determină scăderea presiunii sângelui, scăderea secreţiei de ADH şi de peptid natriuretic atrial (PNA) (vezi mai jos *Reglarea volumului sanguin prin reflex cu punct de plecare receptorii atriali de volum*).

Scanned with OKEN Scanner

Căile de conducere

Calea aferentă, de transmitere a impulsurilor de la corpusculul carotidian la centrii vasomotori bulbari, este reprezentată de *nervul Hering*, care se ataşează perechii IX de nervi cranieni (n. glosofaringieni). La unele specii, aferenţele baroreceptoare aortice formează o bandă distinctă în teaca nervului vag, denumită *nervul depresor aortic*. Pentru zona reflexogenă a cârjei aortice, calea aferentă este reprezentată de nervul Ludwig-Cyon, ramură a vagului (X). De la presoreceptorii din peretele atriilor drept şi stâng excitaţiile sunt conduse tot pe calea nervului vag. Aferenţele baroreceptorilor din sinusul carotidian formează nervul lui Hering,

Centrii nervoşi ai reflexivităţii cardiovasculare

În trunchiul cerebral se află un **centru vasomotor**, cu o arie presoare şi o arie depresoare. Cele două arii comunică reciproc precum şi cu neuroni simpatici din măduva spinării. Acest centru primeşte impulsuri de la receptorii descrişi anterior precum şi de la cortex şi hipotalamus. Stimularea ariei presoare provoacă vasoconstricţie arteriolară (creşterea RPT) şi venoasă (tonus venomotor crescut), şi intensificarea activităţii cordului (creşterea frecvenţei cardiace, a forţei de contracţie şi a $\Delta P/\Delta T$) diminuând tendinţa de scădere a presiunii arteriale. Stimularea ariei depresoare are efecte opuse. Aceste efecte sunt mediate de *căi eferente simpatice*. Influenţele hipotalamusului asupra centrului vasomotor se exercită în scopul reglării temperaturii corporale (cu eferenţe spre vasele pielii). Furia, teama etc. sunt exemple de reacţii corticale cu efecte asupra centrului vasomotor. Tot în trunchiul cerebral se află un al doilea centru implicat în reglarea presiunii sanguine, aferent parasimpaticului: **centrul de origine al nervului vag**.

Căile eferente

Sunt reprezentate de fibre parasimpatice şi fibre simpatice.

Eferenţele parasimpatice aparţin în principal vagului şi sunt implicate în reglarea presiunii arteriale prin modificarea activităţii cordului. Alte eferenţe parasimpatice sunt fibre ce se distribuie organelor genitale şi unor glande, aparţinând parasimpaticului sacral. Toate eferenţele parasimpatice eliberează *acetilcolină*. Eferenţele parasimpatice nu sunt implicate în reglarea presiunii arteriale *via* RPT.

Eferenţele simpatice se distribuie cordului şi vaselor. Fibrele ce se distribuie cordului au efect stimulator (vezi *Reglarea activităţii cordului*). Eferenţele ce se distribuie vaselor sunt vasoconstrictoare sau vasodilatatoare, efectul lor fiind în funcţie de receptorul membranar asupra căruia acţionează mediatorul eliberat: stimularea receptorilor α determină vasoconstricţie, iar stimularea receptorilor β determină vasodilataţie.

Fibrele vasoconstrictoare preganglionare îşi au originea în segmentele medulare $T_1 - T_3$, iar cele postganglionare – în ganglionii simpatici. Ele au o frecvenţă de descărcare redusă (1–2/s), asigurând astfel un „tonus" muscular vascular. Contracţia maximală are loc la circa 10 impulsuri/s, iar neurotransmiţătorul este *noradrenalina*. Unele fibre adrenergice eliberează *şi* ATP sau neuropeptid Y. Fibrele vasoconstrictoare se distribuie arterelor, arteriolelor şi venelor, nu şi capilarelor. Stimularea acestor fibre determină venoconstricţie şi arterioloconstricţie (aceasta din urmă având consecinţe majore în creşterea RPT). Efectul vasoconstrictor asupra arterelor mari este redus (arterele nu se contractă suficient de mult pentru creşterea semnificativă a rezistenţei), dar determină scăderea complianţei arteriale. Funcţia primară a fibrelor vasoconstrictoare este creşterea RPT a vaselor de sânge implicate în reglarea presiunii sanguine şi a temperaturii. Se consideră că scăderea rezistenţei (vasodilataţia) este o consecinţă a scăderii frecvenţei descărcărilor în aceste fibre.

Fibrele vasodilatatoare au o distribuţie destul de limitată: patul vascular muscular scheletic. Prezenţa lor la primate este discutabilă. Acolo unde sunt prezente, aceste fibre însoţesc fibrele vasoconstrictoare şi eliberează *acetilcolină* (sunt fibre colinergice). Aceste fibre îşi au originea în *cortexul motor* (nu în centrul vasomotor) şi sunt în aparenţă activate anticipativ în reacţii de stres (ameninţare, provocare etc.). Activarea lor determină probabil deschiderea şunturilor vasculare, ceea ce permite creşterea debitului sanguin înainte de efort.

Efectorii

Efectorii sunt reprezentaţi de cord pe de o parte, iar pe de altă parte de artere, arteriole şi vene. Ultimele două categorii de vase sunt cele mai importante în reglarea presiunii sângelui.

Dintre numeroasele mecanisme nervoase de control, în cele ce urmează vor fi descrise doar patru. Două dintre ele sunt reflexe cardiovasculare: unul având ca punct de plecare *baroreceptorii arteriali*, celălalt, *receptorii de volum atriali*. Celelalte două mecanisme neuroumorale sunt exemple de influenţe

Scanned with OKEN Scanner

psihogene asupra sistemului cardiovascular: *reacţia de apărare-alarmă* şi *sincopa vaso-vagală*. Toate aceste mecanisme au o componentă nervoasă şi una umorală. În cele ce urmează va fi prezentată doar componenta umorală a acestor mecanisme.

Reflexul baroreceptorilor arteriali

Reflexul baroreceptor arterial este iniţiat de activarea terminaţiilor nervoase specializate din peretele arterelor carotide şi cel al arcului aortic. Aceste terminaţii nervoase sunt sensibile la întinderea sau destinderea peretelui arterial. Deşi forţa fizică „simţită" nu este presiunea ci mai degrabă întinderea sau distorsiunea terminaţiilor nervoase, s-a păstrat denumirea de *baroreceptori* („senzori de presiune").

Baroreceptorii emit impulsuri nervoase (potenţiale de acţiune) la o frecvenţă proporţională cu presiunea sângelui care îi stimulează: ei semnalizează creşterile de presiune prin creşterea frecvenţei potenţialelor de acţiune. Impulsurile nervoase aferente sunt conduse pe calea nervului vag. Creierul răspunde la scăderea activităţii baroreceptorilor prin creşterea activităţii simpatice: stimularea ariei presoare a centrului vasomotor. Tonusul simpatic se intensifică asupra arteriolelor tuturor organelor, dar în mod deosebit asupra arteriolelor organelor necritice (rinichi, organe splanchnice şi muşchi scheletici în repaus). Activitatea simpatică determină vasoconstricţie arteriolară, ceea ce duce la creşterea rezistenţei la curgere a sângelui prin aceste organe şi la creşterea RPT. Creşterea rezistenţei periferice ajută la restabilirea valorilor normale ale presiunii sângelui. De asemenea, este intensificată activitatea simpaticului asupra cordului, ducând la creşterea contractilităţii şi la scăderea duratei sistolei, combinat cu creşterea volumului-bătaie şi a debitului. Activarea simpaticului creşte şi frecvenţa cardiacă, determinând, de asemenea, creşterea debitului cardiac. Creşterea debitului cardiac ajută la restabilirea presiunii arteriale la valorile normale. Efectele simpaticului de creştere a debitului cardiac sunt îmbunătăţite de o reducere simultană a influenţei parasimpaticului asupra nodulului SA (fig. 4.45).

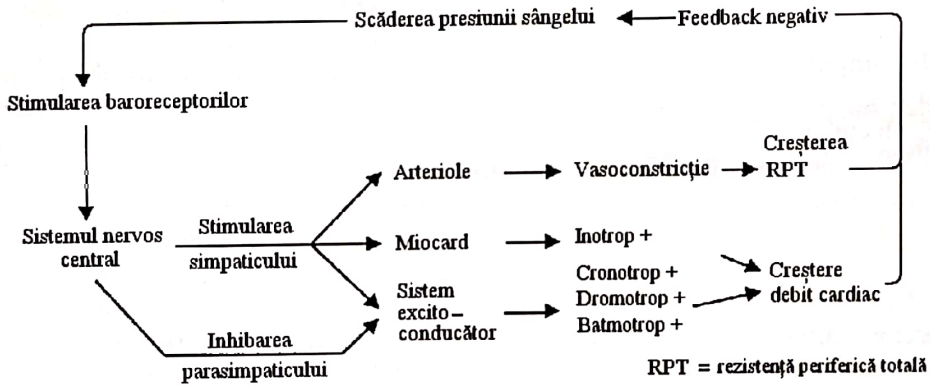


Figura 4.45. Răspunsul reflexului baroreceptor arterial la scăderea presiunii sângelui: modificarea debitului cardiac, a rezistenţei periferice sau a ambelor. Efectele acestui reflex compensează o scădere iniţială a presiunii sanguine (original).

Pentru a înţelege corect funcţionarea reflexului baroreceptor este important de ştiut că reflexul nu înlătură cauzele variaţiilor presiunii arteriale crescute, ci doar le minimalizează efectele. De exemplu, *cauza* scăderii presiunii arteriale sub normal este scăderea sub normal a debitului cardiac, a RPT sau a ambelor. *Nu există alte căi de scădere a presiunii arteriale a sângelui.* În cazul în care RPT scade sub normal şi determină scăderea sub normal a presiunii sângelui, *răspunsul compensator* al reflexului baroreceptor este : 1) de a minimaliza scăderea rezistenţei periferice prin vasoconstricţie simpatică în organele necritice şi 2) de a creşte debitul cardiac prin stimulare simpatică (şi inhibare parasimpatică) a activităţii cordului. După compensarea presiunii arteriale prin reflexul baroreceptor, rezistenţa periferică este încă scăzută *sub* normal (dar nu tot atât de sub normal cât a fost în starea necompensată), iar debitul cardiac este *peste* normal. Presiunea sanguină este încă *sub* normal, dar nu cât a fost în faza necompensată.

Toate mecanismele reflexe active în caz de scădere a presiunii arteriale acţionează în sens invers în cazul creşterii presiunii arteriale peste limitele normale. Astfel, reflexul baroreceptor acţionează pentru corectarea atât a scăderilor de presiune sanguină cât şi a creşterilor de presiune sanguină. Ca reglator al presiunii sângelui, reflexul baroreceptor acţionează cu putere şi rapiditate. Baroreflexul iniţiază compensarea

Scanned with OKEN Scanner

presiunii sângelui în timp de o secundă. O hemoragie care determină scăderea presiunii sângelui cu 10 mmHg la un animal cu baroreflex intact determină o scădere de 40–50 mmHg la un animal cu baroreflex blocat. Baroreflexul acționează, de asemenea, pentru menținerea presiunii sângelui în limite strânse în timpul schimbărilor de postură și activitate. La un câine fără baroreflex, schimbările de postură sunt însoțite de variații în limite largi, necontrolate, ale presiunii sângelui (fig. 4.46). Prin minimalizarea fluctuațiilor de presiune sanguină, baroreflexul asigură un debit sanguin adecvat organelor critice.

Deși reflexul baroreceptor este esențial pentru stabilizarea moment de moment a presiunii sângelui, el nu pare a fi mecanismul principal responsabil de setarea pe termen lung a presiunii arteriale deoarece baroreceptorii se adaptează la presiunile sanguine predominante. Astfel, baroreceptorii pot considera schimbările predominante de presiune arterială ca normale. De exemplu, la un animal sau un om care au devenit hipertensivi de câteva zile sau săptămâni, baroreflexul reglează presiunea arterială la nivelul respectiv ridicat și nu o restaurează la valorile normale. Aceeași situație se produce și în cazul scăderii pe termen mai lung a presiunii arteriale. În insuficiența cardiacă cronică, unde presiunea arterială poate fi scăzută pentru câteva zile sau săptămâni, baroreflexul reglează presiunea arterială mai degrabă la nivelul scăzut decât să o readucă la limitele normale. *În concluzie*, baroreflexul răspunde rapid și puternic pentru contracararea schimbărilor bruște de presiune arterială, dar are influență slabă asupra schimbărilor cronice ale presiunii arteriale.

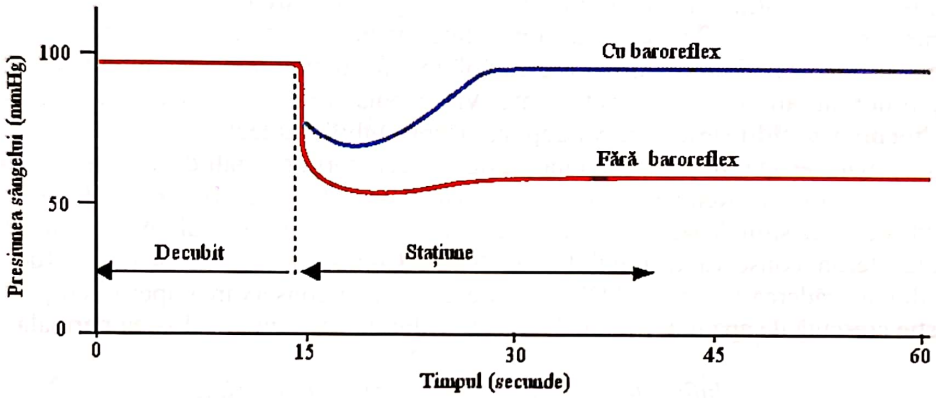


Figura 4.46. Rolul reflexului baroreceptor în stabilizarea normală, moment de moment, a presiunii sângelui. Eliminarea acestui reflex la câine determină o scădere mult mai mare a presiunii sângelui ca răspuns la schimbările posturale, față de un martor.

Reflexul receptorilor atriali de volum

Volumul de sânge este monitorizat de către terminații nervoase specializate din atrii. Reflexul este inițiat de terminații nervoase senzitive specializate localizate în peretele atriului stâng și al atriului drept. Aceste terminații nervoase sunt activate de întindere, fiind receptori de întindere. Acești receptori de întindere sunt denumiți receptori de volum deoarece volumul sângelui din fiecare atriu este cel care determină gradul de întindere a peretelui atrial. O scădere a volumului sanguin (de exemplu, prin hemoragie) determină o scădere a cantității totale de sânge din venele mari și din atrii. Dacă volumul atrial scade, scade și presiunea atrială și, ca atare, întinderea pereților atriali. Aceasta va scădea frecvența descărcărilor de potențial generate de receptorii atriali de întindere. Invers, creșterea volumului sanguin duce la întinderea peretelui atrial și la creșterea frecvenței potențialelor de acțiune generate de receptorii atriali de întindere. Astfel, receptorii atriali de întindere detectează volumul atrial și, respectiv, volumul total de sânge.

În figura 4.47 sunt rezumate efectele reflexe ale schimbărilor în activitatea receptorilor atriali de volum. Scăderea volumului de sânge duce la scăderea aferențelor senzitive provenite de la receptorii atriali de volum. SNC răspunde reflex la această scădere a aferențelor senzitive prin intensificarea activității simpatice asupra cordului și asupra organelor sistemice și prin scăderea activității parasimpaticului asupra cordului. Organele țintă ale acestor schimbări în activitatea simpaticului și parasimpaticului produse de aferențe sosite de la receptorii atriali de volum sunt aceleași ca în cazul reflexului baroreceptor. Astfel, o scădere a volumului sanguin determină vasoconstricție arteriolară, creșterea contractilității cardiace, scăderea duratei sistolei și creșterea frecvenței cardiace conducând la redresarea presiunii arteriale. În acest fel, reflexul receptorilor atriali de volum îmbunătățește efectul reflexului baroreceptor ca reglator al presiunii arteriale.

Scanned with OKEN Scanner

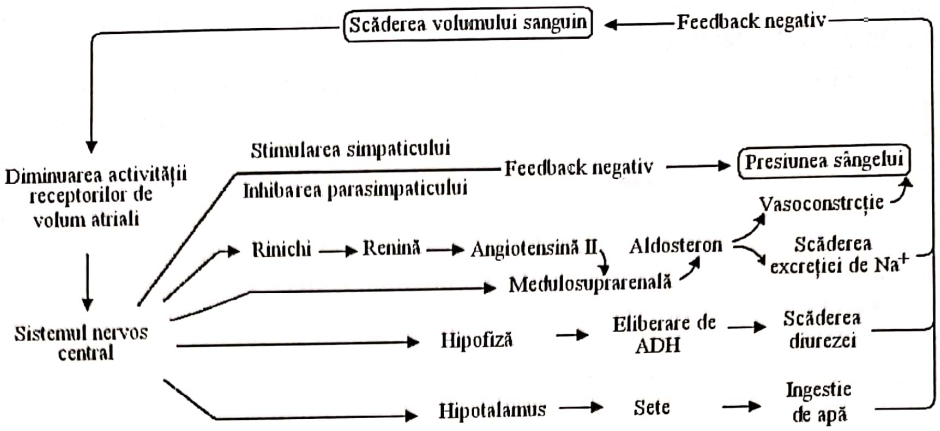


Figura 4.47. Reflexul receptorilor de volum atriali: scăderea volumului sanguin determină reducerea pierderilor de sodiu şi apă prin urină pe de o parte, şi creşterea ingestiei de apă pe de altă parte. Acelaşi reflex ajută la menţinerea presiunii sanguine prin creşterea debitului cardiac şi a rezistenţei periferice totale (similar baroreflexului) (original).

Reflexul receptorilor atriali de volum mai acţionează pe **încă alte trei căi** pentru restabilirea volumului sanguin. În primul rând, acest reflex acţionează prin intermediul **hipotalamusului** pentru creşterea senzaţiei de sete. Ingestia de apă va acţiona pentru creşterea volumului sanguin la valoarea normală. În al doilea rând, reflexul receptorilor atriali de volum acţionează via hipotalamus şi glanda hipofiză pentru **creşterea eliberării de hormon antidiuretic** care va acţiona asupra tubilor colectori renali determinând reabsorbţia unei cantităţi mai mari de apă. În al treilea rând, reflexul receptorilor atriali de volum stimulează **eliberarea de renină** de către rinichi. Renina activează formarea angiotensinei II care stimulează eliberarea de aldosteron. Aldosteronul stimulează reabsorbţia renală a sodiului şi clorului. Activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron conservă disponibilul de NaCl. Combinaţia dintre scăderea (de către renină) a secreţiei de sodiu şi scăderea (de către ADH) a diurezei duce la conservarea apei în corp. Reţinerea apei în corp şi o ingestie crescută de apă pot, eventual, corecta volumul sanguin la valoarea normală.

Influenţe psihogene asupra presiunii arteriale

Reflexul baroreceptor şi reflexul receptorilor atriali de volum sunt doar două dintre importantele reflexe cardiovasculare. Ele sunt responsabile de reglarea primară a presiunii arteriale şi a volumului sanguin şi ilustrează câteva din proprietăţile comune tuturor reflexelor: 1) sunt determinate de stimuli care acţionează asupra receptorilor periferici, 2) se închid la nivel subcortical, în centri din trunchiul cerebral, 3) persistă la animale inconştiente, sub anestezie generală, deşi anestezia modifică amplitudinea şi caracterul acestor reflexe şi 4) utilizează căi simpatice şi parasimpatice şi determină efecte hormonale pentru realizarea modificărilor cardiovasculare.

La subiecţii conştienţi, controlul neuroumoral al sistemului cardiovascular implică atât reflexe cardiovasculare cât şi influenţe psihogene. Răspunsurile psihogene îşi au originea în percepţia conştientă sau în reacţiile emoţionale şi implică participarea etajelor nervoase superioare, incluzând sistemul limbic şi cortexul cerebral. Răspunsurile psihogene sunt deseori declanşate de stimuli senzitivi. De exemplu, sunete, mirosuri sau imagini ale clinicii veterinare declanşează percepţii şi emoţii care determină creşterea frecvenţei cardiace şi a presiunii arteriale ale animalului, dar şi ale persoanei însoţitoare. Răspunsul psihogen poate să apară, de asemenea, fără intervenţia unor declanşatori senzitivi. De exemplu, frica determinată de eventualitatea producerii unui viitor eveniment poate determina creşterea frecvenţei cardiace şi a presiunii sângelui cel puţin la om. Reflexele cardiovasculare şi reacţiile psihogene utilizează aceleaşi căi ale neuronilor simpatici şi parasimpatici şi cea mai mare parte a aceloraşi răspunsuri hormonale pentru realizarea reglărilor cardiovasculare. Cele mai importante răspunsuri psihogene sunt reacţia de apărare-alarmă şi sincopa vasovagală.

Reacţia de apărare-alarmă

Reacţia de apărare-alarmă mai este denumită şi *reacţia de frică*, *luptă* sau *fugă*. Aceasta este un răspuns emoţional la situaţii ameninţătoare, răniri sau traumatisme. Ea implică intensificarea activităţii simpaticului şi diminuarea activităţii parasimpaticului. Uneori, activarea simpaticului determină şi eliberarea de adrenalină şi noradrenalină din medulara suprarenală. Răspunsul cardiovascular în timpul reacţiei de

Scanned with OKEN Scanner

apărare-alarmă include o frecvență cardiacă ridicată, un volum-bătaie crescut, vasoconstricție (în rinichi, organele splanchnice, mușchii scheletici în repaus și în piele), vasodilatație (în vasele coronare și mușchi scheletici în efort) și o presiune sanguină crescută. Răspunsul cardiovascular în timpul reacției de apărare-alarmă este stimulat și de unii hormoni cum ar fi ADH, angiotensina II și ACTH. Presiunea sanguină ridicată ajută la asigurarea unui debit sanguin adecvat către *mușchii scheletici în efort*, *cord* și *creier*. Reflexul baroreceptor este resetat de către SNC în timpul reacției de apărare-alarmă astfel încât să regleze presiunea sângelui la un nivel mai ridicat decât cel din repaus.

În timpul reacției de apărare-alarmă, activitatea simpaticului este maximă, iar activitatea parasimpaticului este minimă. Această reacție este forma finală de manifestare a unui întreg șir de stări emoționale. La cealaltă extremitate a acestui șir de stări emoționale este somnul. În repaus sau în somn, activitatea parasimpaticului este maximală, iar activitatea simpaticului este minimală. Variabilele cardiovasculare cum ar fi frecvența cardiacă și presiunea sângelui sunt sensibile la aceste modificări ale stărilor emoționale. De exemplu, la un câine de talie mare aflat într-o clinică veterinară, o frecvență cardiacă de 130 de bătăi pe minut poate fi normală dacă animalul este înspăimântat.

Sincopa vasovagală

Sincopa vasovagală este un alt răspuns psihogen care poate fi întâlnit în clinica veterinară. Ca răspuns la acțiunea factorilor de stres psihogen (amenințări, emoții), unele animale prezintă o scădere a presiunii sângelui și pot leșina. În multe situații, această reacție este opusul reacției de apărare-alarmă. Așa după cum este prezentat în figura 4.48, sincopa vasovagală implică o scădere a activității simpaticului și o creștere a activității parasimpaticului. Aceste schimbări de tonus vegetativ determină o vasodilatație în organele necritice și o scădere a RPT. Frecvența cardiacă și debitul cardiac scad, de asemenea, ceea ce duce la o cădere semnificativă a presiunii sanguine. Dacă presiunea sanguină scade la valori atât de joase încât afectează semnificativ debitul cardiac se produce sincopa (leșinul). Denumirea de sincopă vasovagală provine de la activarea *vagală* (parasimpatică), *vaso-dilatație* și *sincopă* (leșin). Nu se cunoaște încă precis de ce unele animale răspund la acțiunea factorilor de stres prin sincopă vasovagală, iar altele prin reacție de apărare-alarmă.

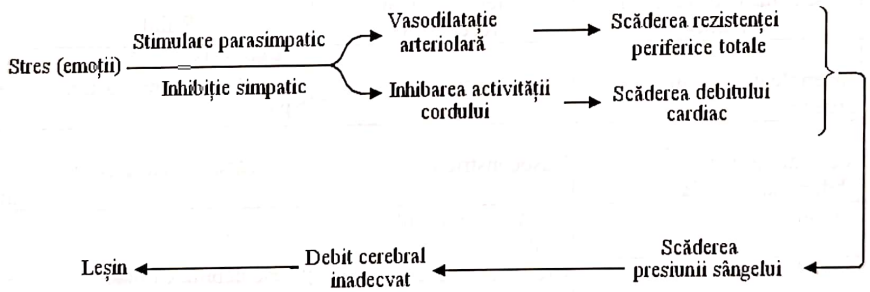


Figura 4.48. Mecanismul sincopei vasovagale: sincopa vasovagală este o reacție emoțională care implică scăderea activității simpaticului și creșterea activității parasimpaticului (original).

Reglarea umorală a presiunii arteriale

Reglarea umorală potențează efectul reglării nervoase și prelungește în timp efectul acestei reglări. Reglarea umorală este realizată de către substanțe cu efect vasoconstrictor sau vasodilatator: mediatori chimici, cataboliți acizi, hormoni locali (serotonină, histamină), polipeptide vasoactive (bradikinină, angiotensină), gaze sanguine, ioni etc.

Angiotensina rezultă din acțiunea reninei asupra angiotensinogenului (o proteină plasmatică α_2-globulinică). Mecanismele de eliberare a reninei și schema mecanismului ei de intervenție în reglarea presiunii arteriale sunt descrise în capitolul *Endocrinologie*. Angiotensina are efecte vasoconstrictoare de 40–60 de ori mai puternice decât ale noradrenalinei.

Un interes crescând în homeostazia circulatorie este acordat în ultimul timp **prostaglandinelor** și **vasopresinei**. Prostaglandinele din seria $F_1\alpha$ și $F_2\alpha$ sunt vasoconstrictoare, iar prostaglandinele de tipul PGA și PGE sunt vasodilatatoare. Efectele prostaglandinelor sunt legate mai mult de reglarea circulației *locale*. Vasopresina (sau hormonul antidiuretic), deși are ca acțiune principală reabsorbția activă a apei prin peretele tubilor colectori renali, intervine și în reglarea *generală* a presiunii arteriale prin efectele sale slab vasoconstrictoare.

Scanned with OKEN Scanner

Mediatori chimici şi receptori membranari cu rol în reglarea presiunii arteriale

Din categoria mediatorilor cu rol în reglarea presiunii arteriale fac parte în principal *noradrenalina* şi *acetilcolina*.

Noradrenalina este eliberată de terminaţiile neuronale simpatice postganglionare şi de către medulosuprarenală. Ea activează *receptorii adrenergici* α şi β, activaţi şi de către adrenalină. Adrenalina este eliberată împreună cu noradrenalina din glanda adrenală.

Acetilcolina este eliberată de către terminaţiile nervoase postganglionare parasimpatice şi de către *unele* terminaţii nervoase postganglionare simpatice. Acetilcolina activează *receptorii colinergici muscarinici* şi pe cei *nicotinici* (pentru alte detalii vezi şi subcapitolul *Mediatorii chimici ai sistemului nervos vegetativ*).

Repartizarea şi rolul receptorilor adrenergici în reglarea presunii sanguine

Receptorii α-adrenergici sunt localizaţi pe celulele musculare ale arteriolelor tuturor organelor precum şi pe musculatura netedă a venelor abdominale (tabelul 4.8). Activarea (simpatică) a α-receptorilor determină vasoconstricţie. Vasoconstricţia arteriolară într-un organ duce la creşterea rezistenţei periferice şi, consecutiv, la scăderea afluxului de sânge către organul respectiv. Prin vasoconstricţia într-un organ, sistemul nervos simpatic poate determina creşterea debitului sanguin în alte organe, nevasoconstricţionate. Venoconstricţia, la rândul ei, dislocă sânge pe care îl pune la dispoziţia circulaţiei centrale, crescând presiunea venoasă centrală, presiunea de distensie ventriculară şi volumul-bătaie. Venoconstricţia în organele abdominale prezintă importanţă deosebită în controlul volumului sanguin central şi, apoi, în presiunea venoasă centrală. Venele (contractate sau dilatate) oferă o rezistenţă scăzută la curgerea sângelui comparativ cu arteriolele. De aceea venoconstricţia α-adrenergică determină doar o mică intensificare a rezistenţei la curgere a sângelui prin organ.

Tabelul 4.8

Repartizarea şi rolul receptorilor de membrană adrenergici şi colinergici în controlul neuroumoral al presiunii arteriale (după Cunningham, J.G., *Textbook of Veterinary Physiology*. Ed. W. B. Saunders, 1992)

Tipul de receptori	Structurile pe care sunt repartizaţi	Efectul activării receptorilor	Rolul	Activatorul normal
α-adrenergici	Arteriolele din toate organele	Vasoconstricţie	Scăderea debitului sanguin la nivel de organ; creşterea RPT	Noradrenalina din neuronii simpatici
	Vene din organele abdominale	Vasoconstricţie	Dislocă sânge către cord	Noradrenalina din neuronii simpatici
β-adrenergici	Nodulul SA	Creşterea frecvenţei cardiace	Cresc debitul cardiac	Noradrenalina din neuronii simpatici
	Nodulul AV	Creşterea vitezei de conducere		
	Ventricule	Creşterea contractilităţii		
	Ventricule	Scurtarea sistolei		
	Arteriole coronare	Vasodilataţie	Cresc debitul coronar	Adrenalina din sânge
	Arteriole din muşchi scheletici	Vasodilataţie	Cresc debitul muscular	Adrenalina din sânge
Colinergici muscarinici	Nodulul SA şi AV	Scăderea frecvenţei cardiace	Scad debitul cardiac	Acetilcolină para-simpatică
	Nodulul AV	Scăderea conducerii AV		
	Arteriole coronare	Vasodilataţie	Cresc debitul coronar	Acetilcolină
	Arteriole genitale	Vasodilataţie	Determină erecţie	Acetilcolină
	Arteriole din muşchii scheletici	Vasodilataţie	Cresc debitul muscular	Acetilcolină
	Arteriole din alte organe	Vasodilataţie	Funcţie necunoscută	Mediator necunoscut

Receptorii β-adrenergici sunt prezenţi pe membrana celulelor musculare cardiace şi permit controlul simpatic asupra cordului. Receptorii β-adrenergici sunt activaţi de către adrenalină şi noradrenalină. Activarea β-receptorilor creşte frecvenţa cardiacă, măreşte viteza de conducere prin nodulul AV, creşte contractilitatea ventriculară şi scade durata sistolei ventriculare. Ultimele dintre aceste efecte cresc volumul

Scanned with OKEN Scanner

bătaie. Efectul general al stimulării receptorilor β-adrenergici este creşterea debitului cardiac. Receptori β-adrenergici se găsesc şi pe membrana celulelor musculare arteriolare, în special din circulaţia coronară şi cea a muşchilor scheletici. Activarea receptorilor β-adrenergici arteriolari duce la relaxarea musculaturii netede arteriolare şi la dilatarea arteriolelor. În schimb, aceşti receptori β-adrenergici nu sunt inervaţi de sistemul nervos simpatic, astfel că nu sunt activaţi direct de către terminaţiile nervoase simpatice. Aceşti receptori β-adrenergici sunt activaţi de adrenalina şi noradrenalina din sânge, eliberate de către medulosuprarenală. Medulosuprarenala eliberează adrenalină şi noradrenalină în situaţii de stres: traumatisme, frică sau anxietate. Dilatarea arteriolelor coronare şi a celor din musculatura scheletică se produce în situaţii de luptă sau apărare, anticipativ, pentru creşterea debitului sanguin către musculatura miocardului şi către musculatura scheletică. Vasodilataţia β-adrenergică poate depăşi efectul vasoconstrictor α-adrenergic asupra cordului şi musculaturii scheletice. Nordrenalina are efecte predominant vasoconstrictoare de 1,5 ori mai puternice decât ale adrenalinei. Sensul reacţiilor vasculare depinde de predominanţa unuia din cele două tipuri de receptori, α şi β. Administrarea intravenoasă a unei soluţii de adrenalină în doză de 0,02–0,05 mg/kg are un efect de creştere a tensiunii arteriale (fig. 4.49).

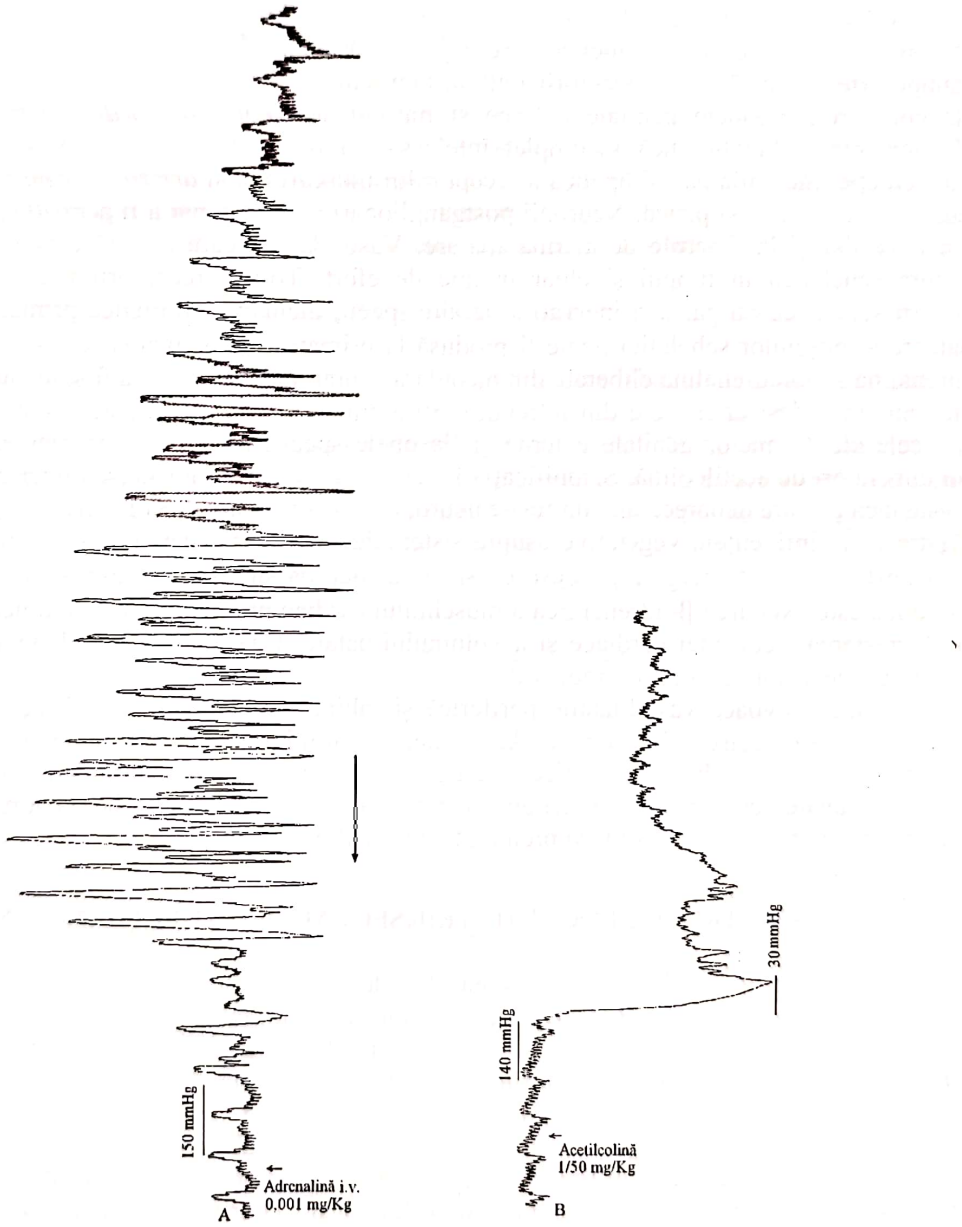


Figura 4.49. Înregistrări grafice ale efectelor unor factori umorali şi nervoşi asupra presiunii sângelui în artera carotidă la câine: A – efectul adrenalinei: creşterea presiunii arteriale, cu indice oscilometric (diferenţa între maximă şi minimă) ridicat. B – scăderea presiunii arteriale sub acţiunea acetilcolinei. Săgeata groasă indică sensul de înregistrare grafică (înregistrări grafice realizate în cadrul Laboratorului de fiziologie animală al Facultăţii de Medicină Veterinară din Bucureşti în anul 1956).

Scanned with OKEN Scanner

Paralel cu efectul vasoconstrictor, catecolaminele circulante produc activarea formațiunilor reticulate și a centrilor nervoși vasomotori implicați în apariția răspunsurilor reflexe de autoreglare și adaptare. Prin acțiunea metabolică directă, adrenalina intensifică glicoliza, cu formarea de acid lactic vasodilatator și permeabilizator.

Repartizarea și rolul receptorilor muscarinici în reglarea presunii sanguine

Receptorii colinergici muscarinici sunt stimulați de acetilcolină. Acești receptori sunt localizați în principal în celulele musculare cardiace. Receptorii muscarinici sunt concentrați în celulele nodulului sinoatrial (SA) și ale nodulului atrioventricular (AV). Celulele nodulilor SA și AV sunt inervate de fibre nervoase postganglionare parasimpatice.

Activarea receptorilor muscarinici colinergici ai nodulului SA scade depolarizarea spontană a celulelor pacemaker și micșorează frecvența cardiacă, ceea ce duce la scăderea debitului cardiac. Activarea receptorilor muscarinici colinergici ai celulelor nodulului AV scade conducerea AV și duce la prelungirea decalajului dintre sistola atrială și sistola ventriculară. Prelungirea decalajului AV corespunde cu o scădere a frecvenței cardiace.

Receptori colinergici muscarinici se găsesc și în arteriolele diferitelor organe. Activarea lor determină vasodilatație arteriolară. Totuși, receptorii muscarinici sunt inervați doar în arteriolele a trei organe: cord (arterele coronare), organele genitale externe și mușchi scheletici. *În cord*, activarea lor are un efect vasodilatator minor, funcție încă incomplet înțeleasă. *În organele genitale*, vasodilatația parasimpatică determină erecție. Inervația parasimpatică a receptorilor muscarinici ai *arteriolelor musculaturii scheletice* a fost demonstrată la câine și pisică. Neuronii postganglionari simpatici par a fi activați specific în anticiparea efortului muscular și în reacțiile de alarmă-apărare. Vasodilatația care rezultă crește debitul sanguin prin musculatura scheletică în timpul și chiar înainte de efort. Totuși, receptorii muscarinici ai arteriolelor musculaturii scheletice nu par a fi inervați și la alte specii, inclusiv majoritatea primatelor. O vasodilatație anticipatoare a mușchilor scheletici poate fi produsă la primate prin activarea receptorilor β-adrenergici de către adrenalina și noradrenalina eliberate din medulara suprarenală, așa cum a fost menționat anterior.

În concluzie, deși arteriolele din întregul corp animal sunt dilatate de acetilcolină, numai arteriolele cordului, cele ale organelor genitale externe și (la unele specii) ale mușchilor scheletici sunt inervate de neuronii eliberatori de acetilcolină. Semnificația funcțională a receptorilor muscarinici de pe arteriolele altor organe este încă neclară deoarece nici un fel de neuroni (simpatici sau parasimpatici) nu îi inervează.

Dintre toate influențele vegetative asupra sistemului cardiovascular, trei sunt mai importante. Prima este vasoconstricția α-adrenergică produsă de sistemul nervos simpatic în arteriolele întregului organism. Cea de-a doua este excitarea β-adrenergică a mușchiului cardiac produsă de sistemul nervos simpatic și care determină creșterea frecvenței cardiace și a volumului-bătaie. Cea de-a treia influență este reprezentat de efectul muscarinic asupra cordului (bradicardie).

Acetilcolina provoacă vasodilatație periferică și inhibă activitatea cordului, acțiuni de scurtă durată datorită inhibării ei de către colinesteraze. Activitatea cardioinhibitoare a acetilcolinei contribuie la apariția reacțiilor compensatoare adreno-simpatice. Ca exemplu de reacție compensatoare simpatică poate fi dat fenomenul de scăpare ventriculară: sub acțiunea rezerpinei, substanță care blochează adrenalina, un cord nu-și mai reia activitatea în condițiile excitării prelungite a nervului vag.

CONTROLUL LOCAL (INTRINSEC) AL DEBITULUI SANGUIN

Debitul sanguin al unui țesut este controlat de mecanisme intrinseci și mecanisme extrinseci. Mecanismele de *control extrinsec* (descrise deja) acționează din afara țesutului, prin intermediul sistemului nervos sau al hormonilor. *Controlul intrinsec* este exercitat de mecanisme locale, din interiorul țesutului.

Deși debitul sanguin din toate țesuturile este influențat de ambele mecanisme, extrinseci și intrinseci, mecanismele intrinseci predomină în controlul debitului sanguin din vasele coronare, creier și mușchii scheletici în efort. Mecanismele extrinseci predomină în controlul debitului sanguin din rinichi, organele splanchnice și mușchiul scheletic în repaus. În piele, ambele mecanisme de control, extrinseci și intrinseci, exercită o influență importantă. În general, controlul local (intrinsec) predomină asupra celui general (extrinsec) în țesuturile critice – acele țesuturi care trebuie aprovizionate cu o cantitate mare de sânge pentru asigurarea supraviețuirii. Controlul extrinsec predomină asupra celui intrinsec în țesuturile care suportă o reducere temporară a debitului sanguin (și a metabolismului) în scopul de a repartiza disponibilul de sânge organelor critice.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismele de control local **acționează prin modificarea rezistenței vasculare** a țesutului respectiv deoarece ele nu pot modifica presiunea de perfuzie arterială sau presiunea venoasă. Cum rezistența vasculară maximă a unui țesut este în arteriole, controlul local al debitului sanguin implică obișnuit vasodilatația sau vasoconstricția arteriolară, modificând în acest fel rezistența la curgere a sângelui prin țesut.

Unele mecanisme de control local se bazează pe eliberarea de **hormoni locali** de tipul histaminei, serotoninei sau al plasmakininelor (vezi mai jos). Alte mecanisme de control local se bazează pe eliberarea de compuși metabolici în organele respective, constituind **controlul metabolic** al circulației locale. Mecanismele de control metabolic al debitului sanguin sunt: *hiperemia activă*, *hipermeia reactivă* și *autoreglarea*. Alte mecanisme de control local sunt efect al **compresiunii mecanice fiziologice** asupra circulației sanguine, constituind circulații de tip special: coronară, musculară scheletică în efort și pulmonară.

Hormoni locali cu rol în reglarea debitului sanguin

Hormonii locali sunt substanțe active biologic rezultate în metabolismul propriu al diferitelor celule, cu funcții specifice, dar care realizează și îmbunătățirea fluxului sanguin local. Printre numeroșii factori umorali care își dispută candidatura pentru rolul de hormoni locali implicați în reglarea presiunii arteriale se numără histamina, serotonina și polipeptidele vasoactive (plasmakininele).

Histamina este un puternic vasodilatator arteriolar și permeabilizant capilar. Histamina rezultă din decarboxilarea histidinei din mastocite, unde se află depozitată sub formă de granulații din care este eliberată spontan în special în timpul agresiunilor tisulare fizice, chimice, alergice etc. Excitarea mecanică a filetelor senzitive cutanate provoacă prin reflex local de axon eliberarea unei substanțe de tip histaminic puternic vasodilatatoare.

Serotonina este metabolit al triptofanului; ea provoacă vasoconstricție splanchnică și vasodilatație cutanată.

Plasmakininele rezultă din acțiunea unor enzime proteolitice (kalicreina, de exemplu) asupra precursorului α-globulinei, denumit **kininogen**. Formarea kalicreinei active din kalicreinogen inactiv este stimulată la rândul ei de anoxie, acidifiere, traumatisme tisulare, reacții de tip antigen-anticorp. Dintre plasmakinine, **bradikinina** este cea mai activă. Bradikinina are efecte vasodilatatoare și permeabilizante de 10–15 ori mai puternice decât ale histaminei. Injectarea intravenoasă a unei cantități de 1 μg bradikinină în artera brahilă la om determină creșterea de șase ori a debitului sanguin în membrul respectiv. Subcutanat, bradikinina are efecte edematiante datorită puternicei permeabilizări capilare.

Controlul metabolic al debitului sanguin local

Acest mecanism de control este unul dintre cele mai importante. De exemplu, prin acest mecanism, debitul sanguin în mușchii scheletici poate crește de până la 40 de ori: de la un debit de 2,5 L/min/100 g de țesut muscular în repaus la 100 mL/min/100 g de țesut muscular în efort maxim. Semnificația funcțională a controlului metabolic al debitului sanguin este armonizarea debitului sanguin cu intensitatea proceselor metabolice ale țesutului respectiv (fig. 4.50).

Controlul metabolic al debitului sanguin se exercită pe cale chimică. Atunci când activitatea metabolică a unui țesut crește, scade concentrația oxigenului tisular și crește concentrația de catabolizanți acizi[4]. De asemenea, o parte din potasiu trece din fluidul intracelular în fluidul interstițial. Toate aceste schimbări de concentrație au același efect asupra musculaturii netede arteriolare: relaxarea acesteia. În consecință se produce vasodilatație arteriolară, o scădere a rezistenței vasculare și o creștere a debitului sanguin în țesutul respectiv. Concentrația scăzută a oxigenului și concentrația crescută o produșilor de catabolism și potasiu în fluidul interstițial determină și relaxarea sfincterelor precapilare, astfel că mai multe capilare se deschid pentru a permite curgerea sângelui, constituind **hiperemia**. Hiperemia are ca rezultat aprovizionarea țesutului cu o cantitate mai mare de oxigen și substanțe nutritive, dar și preluarea mai rapidă a produșilor

[4] Principalele substanțe din această categorie sunt CO_2, H^+ și acidul lactic. Toate aceste substanțe sunt *vasodilatatoare* locale. În exces, catabolizanții acizi sustrag prin vasodilatația arteriolară și permeabilizarea exagerată a capilarelor cantități importante de volum sanguin predispunând la hipotensiune și chiar la colaps vascular. În cazul bioxidului de carbon, acțiunea vasodilatatoare directă este dublată de reacții vasoconstrictoare indirecte de origine reflexă, centrale, produse prin stimularea medulosuprarenalei, a zonelor reflexogene și a centrilor vasomotori din bulb.

Scanned with OKEN Scanner

finali de catabolism. Controlul metabolic al debitului sanguin implică şi un feedback negativ: acumularea produşilor de catabolism şi scăderea oxigenului determină vasodilataţie şi creşterea debitului sanguin local, ceea ce duce la aprovizionarea cu o cantitate mai mare de oxigen şi înlăturarea produşilor de catabolism.

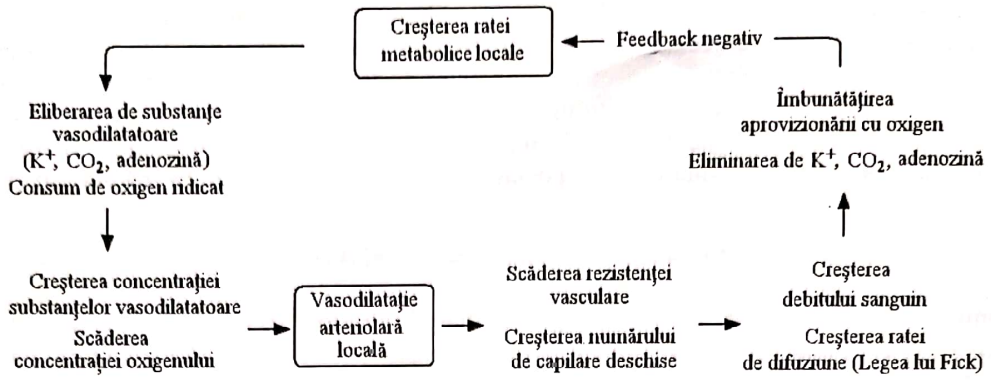


Figura 4.50. Controlul metabolic al debitului sanguin ca mecanism intrinsec de adaptare a debitului local de sânge la intensitatea proceselor metabolice. Creşterea metabolismului determină creşterea debitul sanguin, reglând concentraţia de oxigen şi produşi de catabolism din ţesut (original).

Hiperemia activă şi hiperemia reactivă

Hiperemie activă este creşterea debitului sanguin local ca răspuns la creşterea metabolismului (*hiper* semnifică *ridicat*, *hemie* se referă la *sânge*, iar *activă* se referă la rata metabolică *intensificată*).

Hiperemia reactivă este o creştere temporară peste limitele normale a debitului sanguin al unui ţesut după o perioadă circulatorie restrictivă (fig. 4.51). Altfel spus, hiperemia reactivă este un răspuns (reacţie) la o perioadă de irigare inadecvată a unui ţesut. Compresiunea mecanică a vaselor sanguine este una dintre cele mai obişnuite cauze de restricţionare a circulaţiei sângelui într-un ţesut. Demonstrarea hiperemiei reactive poate fi realizată prin compresiunea unui ţesut epitelial nepigmentat astfel încât circulaţia sângelui să fie blocată sub zona presată. Menţinând circulaţia blocată timp de aproximativ 1 min, după decompresare, zona respectivă devine mai roşie (congestionată). Acelaşi mecanism care determină hiperemia activă explică şi hiperemia reactivă. Pe perioada cât circulaţia sângelui a fost blocată, metabolismul continuă în ţesutul respectiv. Aceasta duce la acumularea de metaboliţi şi scăderea concentraţiei oxigenului. Aceste efecte metabolice determină vasodilataţie arteriolară, ceea ce scade rezistenţa vasculară locală şi determină afluxul sanguin crescut. Hiperemia reactivă se menţine până la înlăturarea produşilor locali de catabolism şi refacerea concentraţiei oxigenului.

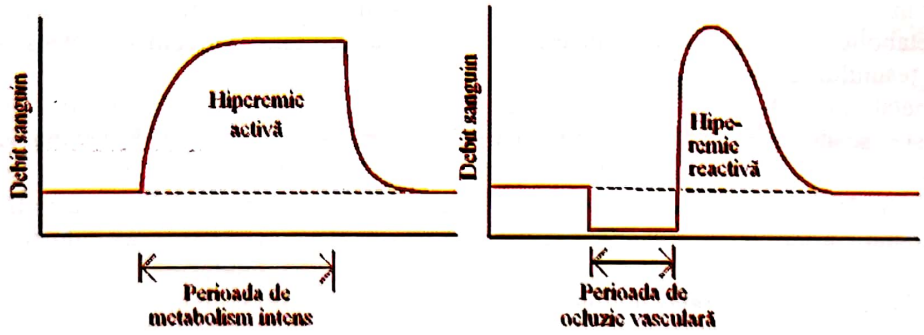


Figura 4.51. Hiperemia activă şi hiperemia reactivă implică intensificarea peste limitele normale a debitului sanguin; ambele procese sunt realizate prin mecanisme de control metabolic, local, al debitului sanguin.

Autoreglarea circulaţiei locale

Autoreglarea este un alte mecanism intrinsec de control al circulaţiei locale, evident în organe denervate sau în organe în care predomină controlul umoral (circulaţia coronariană, creier, muşchi scheletici

Scanned with OKEN Scanner

în efort). Autoreglarea constă în menținerea relativ constantă a debitului sanguin într-un organ în ciuda variațiilor presiunii de perfuzie. Un exemplu de autoreglare a circulației locale îl oferă circulația cerebrală. În figura 4.52 este prezentat schematizat un experiment care demonstrează autoreglarea circulației sanguine în creier. Debitul sanguin este de 100 mL/min la o presiune de perfuzie de 100 mmHg. Creșterea bruscă a presiunii de perfuzie de la 100 la 140 mmHg determină o creștere bruscă a debitului sanguin la 140 mL/min. Așa după cum se observă pe grafica din mijloc, debitul sanguin nu rămâne la valoarea de 140 mL/min ci scade revenind în următoarele 20–30 de secunde aproape de valorile inițiale. Eventual, debitul sanguin rămâne la o valoare stabilă, de aproximativ 110 mL/min. Această stabilizare a răspunsului este schițată pe grafica din dreapta la punctul B. Restul punctelor de pe grafica din dreapta au fost obținute în același mod: presiunea de perfuzie a fost modificată periodic între 40 și 220 mmHg și rezultatul debitului sanguin stabilizat a fost marcat pe grafică. Se observă că între anumite limite ale presiunii de perfuzie, (de la aproximativ 60 la 190 mmHg) debitul sanguin se modifică relativ puțin comparativ cu creșterea presiunii de perfuzie. Limitele presiunii de perfuzie între care debitul sanguin rămâne relativ constant poartă numele de *limite autoreglatoare*. Autoreglarea nu se produce la presiuni de perfuzie prea scăzute sau prea ridicate. În figura 4.53 este prezentat mecanismul autoreglării: dacă rata metabolică a unui țesut nu se modifică, în schimb presiunea de perfuzie crește peste limitele normale, presiunea de perfuzie crescută forțează o cantitate mai mare de sânge să traverseze patul capilar al țesutului respectiv. Surplusul de debit sanguin accelerează preluarea produșilor de catabolism local și crește cantitatea de oxigen distribuit fluidului interstițial al țesutului respectiv. Va avea loc scăderea concentrației produșilor de catabolism și creșterea concentrației oxigenului în fluidul interstițial. Aceste schimbări determină vasoconstricție arteriolară și creșterea rezistenței vasculare. În consecință, debitul sanguin scade la valorile normale în ciuda unei presiuni de perfuzie ridicate.

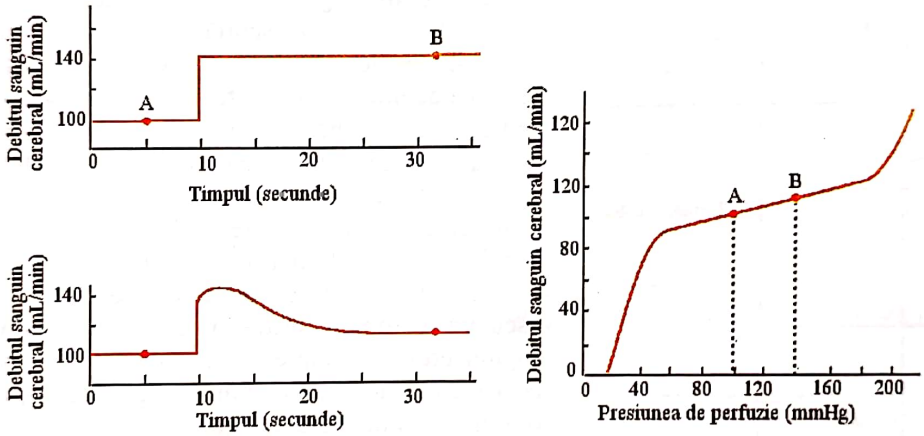


Figura 4.52. Demonstrarea experimentală a autoreglării debitului sanguin cerebral. Presiunea de perfuzie a fost setată artificial la nivele variate (*stânga sus*), iar variațiile valorilor debitului sanguin a fost măsurate (*stânga jos*) și reprezentate pe o grafică în funcție de presiunea de perfuzie (*dreapta*).

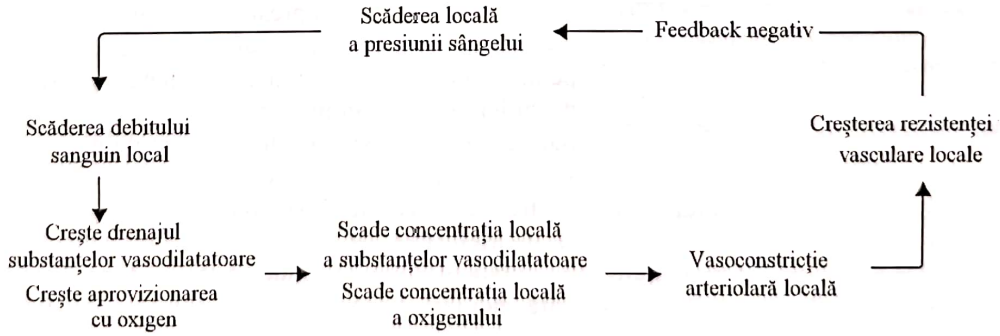


Figura 4.53. Mecanismul de autoreglare a debitului sanguin local: același ca în cazul hiperemiei active sau al hiperemiei reactive deși rata metabolică a țesutului este nemodificată (original).

Scanned with OKEN Scanner

În **concluzie**, controlul metabolic al circulaţiei locale se realizează prin *hiperemie activă*, *hiperemie reactivă* şi *autoreglare*. *Hiperemia activă* este creşterea debitului sanguin ca răspuns la rata metabolică ridicată, în condiţiile unei presiuni de perfuzie constante. *Hiperemia reactivă* este creşterea debitului sanguin al unui organ prin creşterea produşilor de catabolism, ca urmare a unei perioade de restricţie circulatorie. *Autoreglarea* este menţinerea constantă a debitului sanguin al unui ţesut cu activitate metabolică constantă, dar cu variaţii ale presiunii de perfuzie.

Efectul compresiunii mecanice funcţionale asupra debitului sanguin tisular

Un ultim mecanism de control local al debitului sanguin este cel al efectului compresiunii mecanice asupra vaselor sanguine. A fost menţionat anterior efectul compresiunii mecanice asupra circulaţiei cutanate. Reducerea pe durată lungă a circulaţiei sângelui într-un ţesut (ischemia) duce la leziuni ireversibile cu moarte celulară (infarct), ceea ce nu constituie obiectul acestei lucrări. În cele ce urmează vor fi prezentate trei cazuri de compresiuni mecanice funcţionale.

Circulaţia coronariană

În figura 4.54 este prezentat efectul presiunii mecanice asupra debitului sanguin coronarian. Curba superioară reprezintă variaţiile presiunii aortice în timpul unui ciclu cardiac. În partea de jos a figurii sunt marcate perioadele de sistolă şi diastolă. Era de aşteptat ca debitul sanguin în artera coronară stângă să fie maxim în timpul sistolei ventriculare (când presiunea aortică este maximă) şi minim în diastola ventriculară (când presiunea aortică este minimă). Curba debitului sanguin coronar stâng arată că debitul sanguin este mai scăzut în timpul sistolei decât în diastolă. Pentru o scurtă perioadă de timp înainte de începutul sistolei, sângele curge chiar în direcţie inversă. Faptul că debitul coronar este mult mai redus în timpul sistolei, când presiunea de perfuzie este maximă, presupune o rezistenţă vasculară substanţial mai mare în sistolă decât în diastolă.

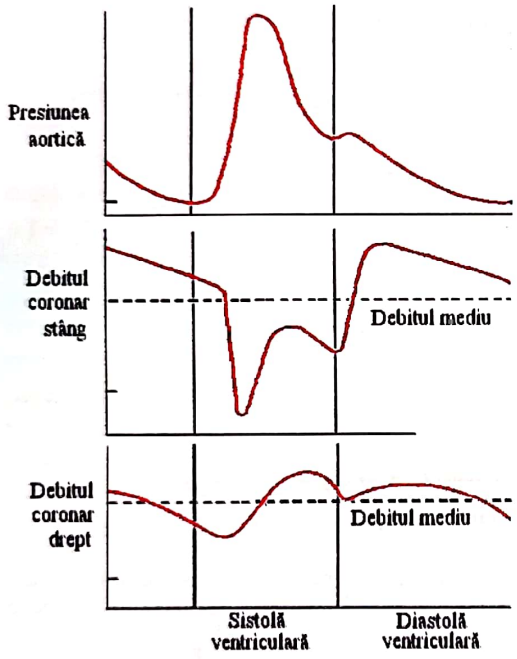


Figura 4.54. Scăderea debitului sanguin coronar stâng în timpul sistolei ventriculare prin compresiunea mecanică a vaselor sanguine ventriculare. Debitul sanguin coronar drept este mai puţin afectat prin compresiunea mecanică sistolică (după Cunningam, 1992).

Rezistenţa coronară este mare în sistolă datorită faptului că muşchiul ventricular presează asupra arterelor coronare în timpul contracţiei. În diastolă, vasele coronare nu mai sunt presate, muşchiul ventricular fiind relaxat. Astfel, rezistenţa vasculară coronară scade puternic în diastolă, iar debitul sanguin creşte. Compresiunea contractilă ventriculară nu are acelaşi efect asupra debitului sanguin din coronara dreaptă. Amplitudinea debitului sanguin în artera coronară dreaptă este maximă în sistolă şi minimă în diastolă. Cauza este contracţia mult mai slabă a ventriculului drept decât a celui stâng. Ventriculul drept nu dezvoltă o forţă destul de compresivă care să blocheze circulaţia în propriile vase. Reducerea debitului coronar stâng prin compresiune mecanică prezintă o deosebită importanţă clinică. Cea mai mare parte a sângelui necesar pentru metabolismul ventricular stâng este furnizat în timpul diastolei. La un animal în repaus, cu o frecvenţă cardiacă redusă, durata diastolei este suficient de mare pentru a permite vaselor coronare să aprovizioneze cu cantitatea necesară de sânge ţesutul ventricular. În timpul efortului, frecvenţa cardiacă şi contractilitatea cardiacă se măresc. Metabolismul ventriculului stâng se intensifică, de asemenea, iar ţesutul ventricular solicită o cantitate mai mare de sânge. De asemenea, în timpul efortului durata diastolei se reduce astfel că timpul afectat distribuirii unei cantităţi mai mari de sânge se reduce. Fără îndoială, vasele coronare normale, sănătoase, prezintă o rezistenţă destul de scăzută în diastolă pentru a asigura aprovizionarea cu cantitatea necesară de sânge chiar şi în condiţiile unui efort maximal. În schimb, în boli arteriale coronare caracterizate de micşorarea diametrului vaselor prin ateroscleroză, cantitatea de sânge furnizată în diastolă este insuficientă faţă de cerinţele metabolice ventriculare crescute. Din acest motiv, la pacienţii cu boli arteriale coronare vor apărea semne de

Scanned with OKEN Scanner

ischemie ventriculară de efort. Zonele ventriculare ischemizate nu se mai pot contracta normal. Ischemia poate conduce la aritmie sau chiar la fibrilaţie ventriculară.

Circulaţia musculară scheletică în efort

Vasele sanguine care aprovizionează cu sânge muşchii scheletici sunt compresate în timpul contracţiilor puternice şi prelungite. Compresiunea reduce debitul sanguin şi poate crea condiţii de ischemie în muşchiul contractat. Ischemia scade puterea de contracţie şi activează terminaţiile nervoase senzitive din muşchi, ceea ce determină senzaţia de durere din timpul contracţiilor intense şi prelungite. Activarea receptorilor musculari declanşează un reflex de creştere a presiunii arteriale. Presiunea arterială ridicată anulează în parte efectele compresiunii mecanice asupra debitului sanguin. Astfel, o presiune arterială ridicată ajută la păstrarea vaselor sanguine deschise în ciuda efectului compresiv al contracţiei.

Circulaţia pulmonară

În vasele pulmonare, unde presiunea arterială este mult mai mică decât în vasele sistemice, compresiunea mecanică reduce mult debitul sanguin. În figura 4.55 este schiţată o situaţie frecvent întâlnită în medicina veterinară, unde compresiunea mecanică impietează asupra debitului pulmonar. În zona A a figurii este prezentată situaţia normală, în care vasele nu sunt compresate. Aici, presiunea arterială este de 13 mmHg, iar presiunea venoasă este de 5 mmHg. Presiunea în cavitatea alveolară este 0 (adică în apropierea presiunii atmosferice). Această situaţie este considerată normală deoarece presiunea alveolară variază obişnuit între –1 mmHg (în inspiraţie) şi +1 mmHg (în expiraţie). Zona B a figurii prezintă situaţia anormală, în care presiunea alveolară compresează asupra vaselor sanguine. O astfel de situaţie este generată în cazul intubaţiei traheale, când presiunea generată în sonda traheală este transmisă alveolelor. Presiunea alveolară excesivă de 10–15 mmHg compresează vasele alveolare crescând rezistenţa pulmonară la curgerea sângelui. Rezistenţa pulmonară crescută duce la scăderea debitului sanguin. Două sunt consecinţele acestei scăderi de debit. Prima este scăderea cantităţii de sânge care ajunge la atriul şi ventriculul stâng, ceea ce va determina scăderea volumului-bătaie şi a presiunii aortice. Cea de-a doua, sângele ejectat din ventriculul drept forţează intrarea în arterele pulmonare, ceea ce va determina creşterea presiunii arteriale pulmonare. Dacă presiunea alveolară nu este prea mare, ventriculul drept va reuşi să restaureze circulaţia pulmonară normală. Presiunile pulmonare prea ridicate, însă, restricţionează circulaţia pulmonară, ventriculul drept devenind incapabil să crească presiunea pulmonară atât de mult încât să susţină debitul normal. Consecinţele sunt hipotensiunea şi ischemia (vezi şi subcapitolul *Rezistenţa vasculară pulmonară* în capitolul 3, *Sistemul respirator*).

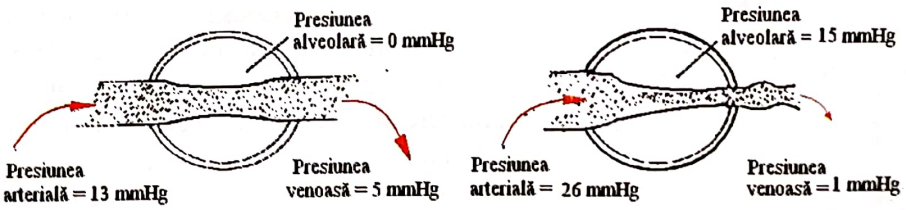


Figura 4.55. Efectul presiunii alveolare asupra presiunii sanguine pulmonare. Când presiunea alveolară creşte de la 0 mmHg (A) la 15 mmHg (B), vasele sanguine pulmonare sunt compresate. Creşterea consecutivă a rezistenţei vasculare pulmonare determină creşterea presiunii arteriale pulmonare şi scăderea presiunii venoase.

FIZIOLOGIA CAPILARELOR SANGUINE

Organizarea morfofuncţională a capilarelor sanguine

Descoperite de către Malpighi în anul 1661, capilarele sanguine sunt vase mici, cu diametru de aproximativ 8 μm şi lungimea sub 0,5 mm. Datorită dimensiunilor lor reduse, împreună cu arteriolele din

care provin şi venulele cu care se continuă, capilarele formează patul vascular al *microcirculaţiei*. De asemenea, capilarele mai sunt denumite şi *vase de schimb* deoarece schimbul de apă şi solviţi se desfăşoară prin traversul peretelui capilar. În acest sens, structura peretelui capilar este adaptată funcţiei de schimb. În figura 4.56 este prezentată schematic şi comparativ structura peretelui diferitelor vase sanguine. Se observă că peretele capilar este alcătuit dintr-un singur strat de celule epiteliale. Celulele epiteliale sunt aşezate pe o membrană bazală cu structură polipeptidică. Din loc în loc pe suprafaţa capilarelor se găsesc celule periteliale descrise de Rouget şi considerate mai mult formaţiuni mioepiteliale contractile. După date mai noi, însă, celulele periteliale ar fi de origine reticulo-endotelială, cu rol de barieră fagocitară între capilare şi spaţiile interstiţiale. Diametrul mic şi peretele subţire (0,3–0,8 μm) permit sângelui din capilare să treacă prin apropierea fluidului interstiţial, ceea ce permite schimbul prin difuziune, osmoză sau ultrafiltrare între sânge şi lichidul interstiţial şi invers. Membrana celulelor endoteliale prezintă numeroşi pori cu diametrul de 80–90 Å prin care pot trece cu uşurinţă apa şi diferiţi solviţi cu moleculă mică. Dacă din punct de vedere funcţional capilarele se împart în *arterio-venoase* şi *propriu-zise*, din punct de vedere structural, capilarele pot fi *continue*, *fenestrate* şi *discontinue*, după cum nu posedă sau posedă pori inter- sau/şi intracelulari.

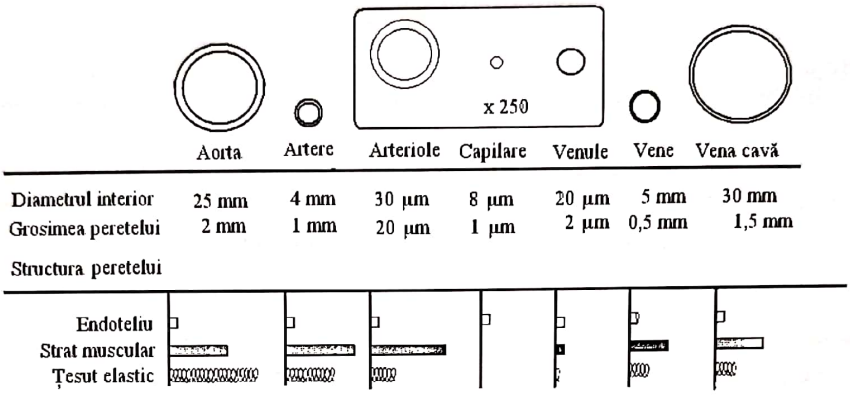


Figura 4.56. Diametrul, structura şi grosimea peretelui fiecărui tip de vase sanguine din circulaţia sistemică (schemă).

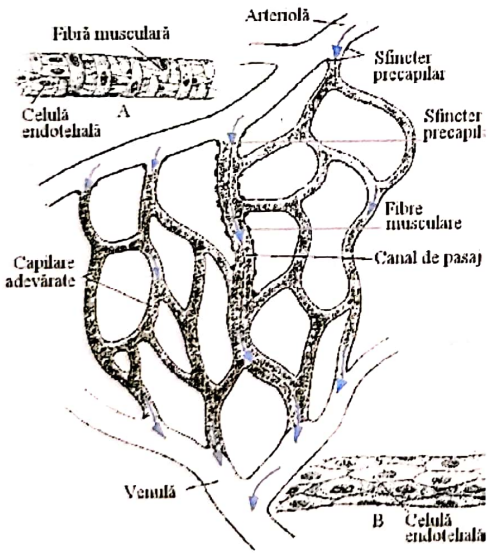


Figura 4.57. Schema unei reţele capilare cu reprezentarea unui canal de pasaj direct al sângelui de la arteriolă la venulă, şi a sfincterelor musculare precapilare. A. Structura unui canal de pasaj în porţiunea sa proximală (arteriolară). B. Structura unui capilar adevărat. (Reece W.O., 1996, după Crouch J.E.: *Functional human anatomy*, 4th ed., Philadelphia: Lea & Febiger, 1985, modificat).

Capilarele sunt anastomozate (ramificate) între ele. În multe ţesuturi, reţeaua capilară este atât de densă încât fiecare celulă este înconjurată de până la 100 μm de capilar. Într-un ţesut, nu toate capilarele transportă sânge în acelaşi timp. În cele mai multe ţesuturi, vasoconstricţia arteriolară reduce sau chiar opreşte circulaţia sângelui în unele capilare. De asemenea, există ţesuturi, cum ar fi cel intestinal, în care capilarele prezintă mici sfinctere în punctul în care ele se ramifică din arteriole (fig. 4.57). Contracţia acestor sfinctere precapilare poate, de asemenea, să scadă sau să oprească fluxul sanguin într-un capilar individual. Invers, când activitatea metabolică a unui ţesut creşte (ceea ce necesită intensificarea circulaţiei sângelui), musculatura arteriolelor şi a sfincterelor precapilare se relaxează, aceste vase dilatându-se. În consecinţă, capilarele deja funcţionale vor transporta o cantitate mai mare de sânge, iar cele închise se vor deschide şi vor transporta sânge. În acest fel se realizează creşterea rapidă a debitului sanguin prin capilarele ţesuturilor cu activitate metabolică intensă. De asemenea, curgerea sângelui prin capilare care anterior au fost închise face ca distanţa dintre celulele tisulare şi capilarul apropiat prin care curge sânge să se micşoreze, ceea ce scurtează timpul de difuziune.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismele de transport al diferitelor categorii de substanţe prin peretele capilar

Rata difuziunii diferitelor categorii de substanţe prin traversul peretelui capilar depinde de proprietăţile peretelui capilar, dar şi de proprietăţile substanţei din mecanismul de schimb. Porii intercelulari hidrofili care străbat peretele endoteliului capilar asigură trecerea apei şi a substanţelor hidrosolubile (respectiv, insolubile în lipide) din lumenul capilar în lichidul interstiţial şi *vice versa* (fig. 4.58). Mecanismul de trecere este *difuziunea simplă*. Substanţele hidrosolubile care străbat aceşti pori hidrofili sunt reprezentate de electroliţi, glucoză şi aminoacizi. Substanţele liposolubile din sânge cum ar fi oxigenul, bioxidul de carbon, acizii graşi, etanolul şi hormonii liposolubili pot difuza atât prin porii hidrofili cât şi prin celulele endoteliale ale peretelui capilar. Astfel, substanţele liposolubile cum ar fi oxigenul pot difuza direct prin membrana şi citoplasma celulelor endoteliale. Deoarece zona porilor reprezintă numai 1% din suprafaţa peretelui capilar, trecerea substanţelor hidrosolubile se efectuează mai restrictiv decât a substanţelor liposolubile. Ca atare, rata schimbului de substanţe hidrosolubile este mai redusă decât a substanţelor liposolubile.

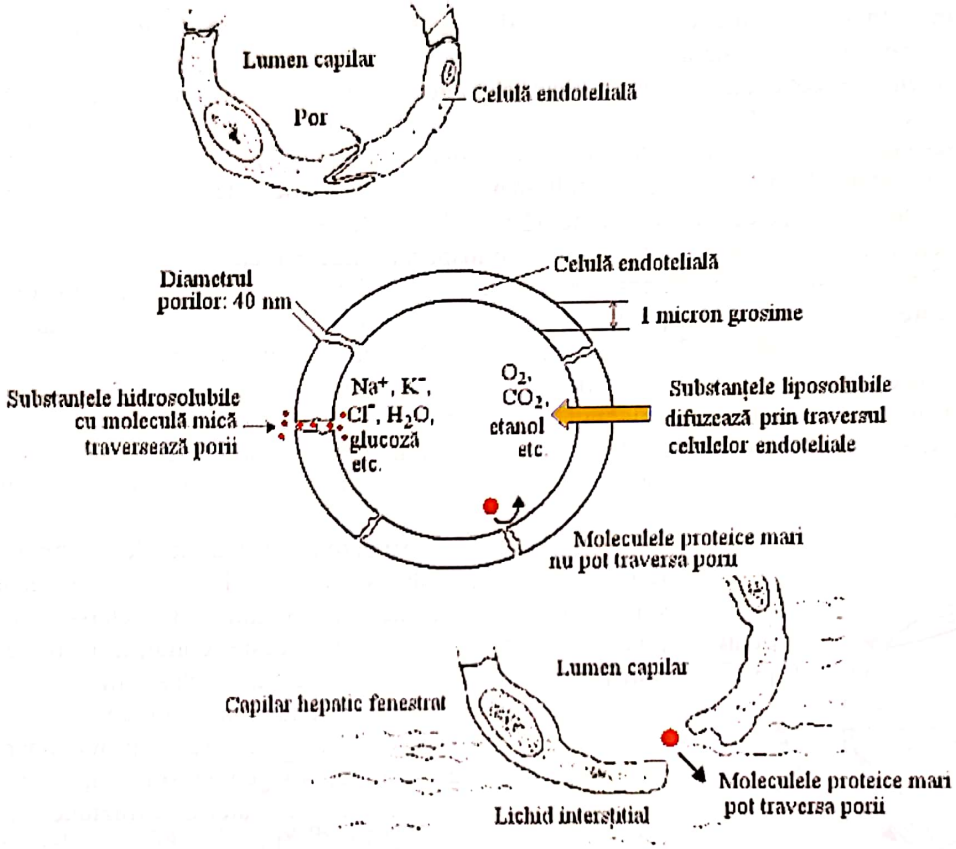


Figura 4.58. Mecanismele de transport al diferitelor categorii de substanţe prin peretele capilar Apa şi substanţele hidrosolubile traversează peretele capilarelor prin pori. Substanţele liposolubile traversează peretele capilar difuzând prin membrana endotelială (schema din mijloc). Capilarele hepatice prezintă pori mari prin care pot trece molecule proteice mari (schema de jos).

Proprietăţile porilor capilari variază de la ţesut la ţesut. În ficat, porii capilari sunt atât de mari încât creează un aspect fenestrat, de unde şi denumirea de *capilare fenestrate*, permiţând proteinelor plasmatice de tipul albuminei şi globulinelor traversarea peretelui capilar. Aceasta face posibilă trecerea în torentul circulator a proteinelor sintetizate în hepatocit. De asemenea, porii largi ai capilarelor hepatice permit unor substanţe toxice care circulă în sânge pe suport proteic să pătrundă în ficat pentru a fi inactivate. La cealaltă extremă se situează dimensiunile porilor capilarelor din creier. Porii acestor capilare sunt foarte mici astfel că doar apa şi unele molecule electrolitice îi pot traversa, fiind impermeabili pentru glucoză, aminoacizi şi proteinele plasmatice. Întrucât creierul utilizează glucoza ca sursă de energie, transportul acesteia prin traversul peretelui capilar este *mediat* de proteine transportoare cu care membrana celulelor endoteliale este echipată. Transportul glucozei din sânge în ţesutul nervos mediat de proteine transportoare se numeşte *difuziune facilitată*.

Scanned with OKEN Scanner

Legea lui Fick a difuziunii

Legea lui Fick este o relație ce totalizează matematic efectul tuturor factorilor care influențează rata de difuziune:

$$\text{Rata de difuziune} = DA\frac{[S]c - [S]i}{\Delta X} \quad (4.11)$$

unde: – D este coeficientul de difuziune ;
– A este suprafața de difuziune ;
– [S]c – [S]i este diferența de concentrație a substanței S între fluidul capilar și fluidul interstițial;
– ΔX este distanța de difuziune.

Majoritatea factorilor care afectează rata de difuziune între sângele capilar și fluidul interstițial au fost deja menționați. Printre aceștia factori se numără dimensiunile porilor capilari și proprietățile substanței care difuzează. În fig. 4.59 este prezentat modul în care legea lui Fick se aplică în cazul schimbului difuzional dintre fluidul interstițial și fluidul capilar. Rata de difuziune a unei substanțe (S) depinde în primul rând de *diferența de concentrație* a substanței dintre fluidele între care se realizează difuziunea. Difuziunea este condusă de diferența de concentrație și se realizează totdeauna dinspre zona cu concentrație mai mare spre zona cu concentrație mai mică. Apoi rata de difuziune este influențată de *suprafața* de difuziune. Pentru substanțele liposolubile, această suprafață este echivalentă cu suprafața întregului capilar. Pentru substanțele hidrosolubile, suprafața de difuziune este mult mai mică, limitată doar la suprafața porilor. *Distanța* de difuziune (Δx) este un alt factor care influențează rata difuziunii. În cele mai multe țesuturi, Δx reprezintă distanța de la celulă la cel mai apropiat capilar care transportă sânge. Cu cât această distanță este mai redusă, cu atât rata difuziunii este mai mare; respectiv, rata difuziunii variază invers proporțional cu distanța de difuziune. Fiecare substanță are proprietăți care o fac să difuzeze mai repede sau mai lent, astfel că difuziunea este influențată și de *coeficientul* de difuziune D. Valoarea lui D diferă cu substanța. De exemplu, coeficientul de difuziune al CO_2 este de 20 de ori mai mare decât coeficientul de difuziune al O_2. De aceea CO_2 difuzează mult mai rapid decât oxigenul la o anumită concentrație și distanță de difuziune. Valoarea coeficientului de difuziune este influențată și de temperatură. Temperatura influențează rata difuziunii prin modificarea intensității mișcărilor browniene: temperaturile mai ridicate intensifică mișcările brownienie accelerând difuziunea.

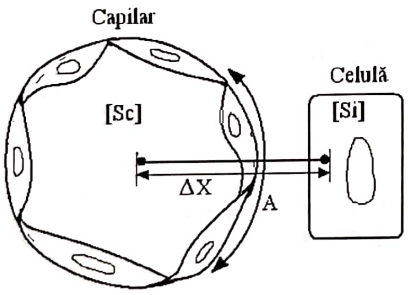


Figura 4.59. Factorii care influențează rata de difuziune a unei substanțe S între plasma sanguină și o celulă a lichidului interstițial: diferența de concentrație dintre plasma capilară și cea a celulei ($[S_c] - [S_i]$), suprafața de difuziune (A); distanța de difuziune (ΔX) și coeficientul de difuziune.

Unii dintre factorii care afectează rata de difuziune sunt reglabili fiziologic. De exemplu, într-un mușchi scheletic în repaus, arteriolele sunt contractate, iar debitul sanguin este relativ redus, adaptat la nivelul metabolic scăzut. În aceste condiții, o parte din capilare transportă sânge, iar o altă parte sunt închise. În condiții de efort, prin vasodilatația arteriolară va fi adus mai mult sânge la mușchi, ceea ce va determina deschiderea de noi capilare și aprovizionarea mușchiului cu o cantitate mai mare de oxigen și substanțe nutritive necesare metabolismului crescut. Creșterea ratei de difuziune a oxigenului și a diferitelor substanțe nutritive către mușchi se realizează pe trei căi. Prima, deschiderea de noi capilare determină creșterea ariei de difuziune (A în ecuația lui Fick). A doua, datorită faptului că mai multe capilare transportă sânge, distanța dintre fiecare celulă musculară și cel mai apropiat capilar (distanța de difuziune, DX în ecuația lui Fick) scade. A treia, diferența de concentrație a oxigenului între capilarul sanguin și fluidul interstițial crește. Diferența de concentrație crește la rândul ei pe două căi. În primul rând, prin creșterea concentrației oxigenului în sângele care sosește la capilar datorită unei activități cardio-pulmonare mai intense. În al doilea rând, utilizarea crescută a oxigenului de către celulele musculare scheletice duce la scăderea concentrației oxigenului în celulele musculare și fluidul extracelular.

Aceiași factori care determină creșterea ratei de difuziune a oxigenului cresc rata de difuziune a bioxidului de carbon și a altor produși de catabolism. În cazul bioxidului de carbon și a altor produși de catabolism, concentrația lor este mai mare în fluidul extracelular decât în fluidul capilar, astfel că direcția de difuziune este de la fluidul extracelular către sânge.

Scanned with OKEN Scanner

Hemodinamica în vasele capilare. Mişcarea apei prin peretele capilar

Datorită suprafeţei de secţiune totalizate mari a întregului pat capilar, viteza de curgere a sângelui la pătrunderea în patul capilar scade brusc la 0,5–0,8 mm/s. Viteza redusă face posibil schimbul prin difuziune de substanţe nutritive şi produşi de catabolism între fluidul capilar şi fluidul interstiţial. În porţiunea arterială a capilarului, curgerea sângelui este încă pulsatilă în timp ce în porţiunea venoasă curgerea este uniform continuă. Presiunea cu care sângele curge în vasul capilar variază, de asemenea, în cele două porţiuni ale acestuia, fiind de 35–40 mmHg în porţiunea sa arterială şi 10–15 mmHg în porţiunea sa venoasă.

Mecanismul schimbului de apă între plasma capilară şi fluidul interstiţial merită o atenţie deosebită din două motive. În primul rând, forţele care guvernează mişcarea apei sunt mai complicate decât forţele care guvernează mişcarea solviţilor. În al doilea rând, controlul mişcării apei prezintă implicaţii clinice speciale, acumularea excesivă de apă în spaţiul interstiţial ducând la *edem*.

Una dintre forţele care dirijează mişcarea apei prin traversul peretelui capilar este **presiunea hidrostatică**. Diferenţa de presiune hidrostatică dintre plasma capilară şi fluidul intersiţial determină mişcarea apei din sângele capilar prin porii capilari în fluidul interstiţial. Presiunea hidrostatică din capilar este normal aproximativ 18 mmHg. Presiunea hidrostatică a fluidului interstiţial este de aproximativ –7 mmHg (sub presiunea atmosferică). Presiunea hidrostatică negativă a fluidului interstiţial împreună cu presiunea hidrostatică a sângelui capilar creează o diferenţă de presiune hidrostatică de 18 –(–7) = 25 mmHg, diferenţă care tinde să forţeze trecerea apei *din capilar în spaţiul interstiţial*. Mişcarea prin acest mecanism a apei din capilar în spaţiul interstiţial se numeşte **filtrare** (fig. 4.60).

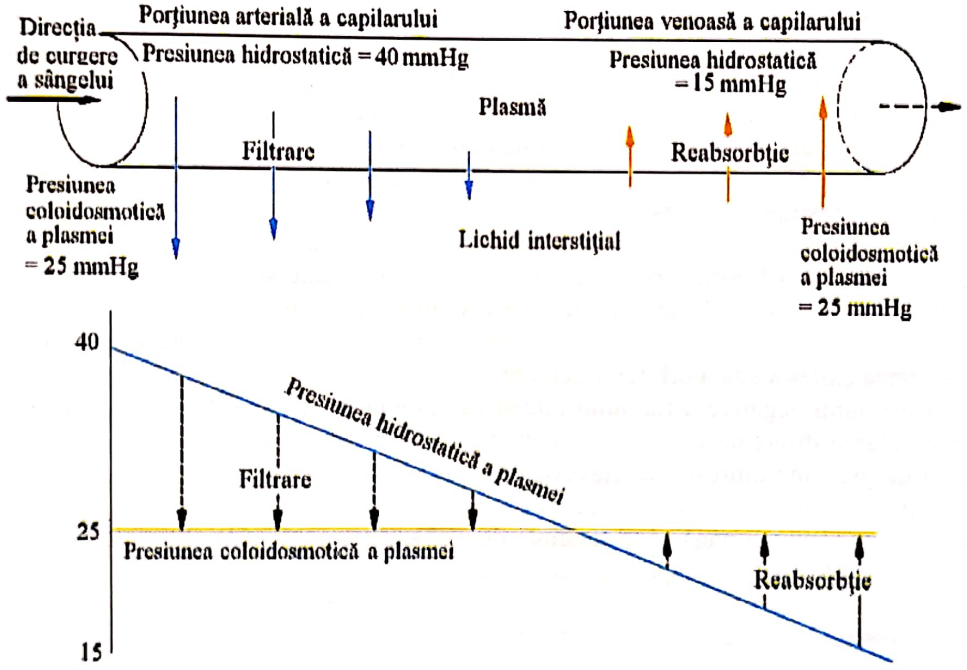


Figura 4.60. Repartizarea diferenţiată a fluxului apei în porţiunea arterială şi în porţiunea venoasă a capilarului. În porţiunea arterială, *presiunea hidrostatică*, peste valorile celei coloidosmotice, determină *filtrarea* apei. În porţiunea venoasă, presiunea hidrostatică, sub valoarea celei coloidosmotice, determină *reabsorbţia* apei. Fluxul predominant este, însă, dinspre capilar spre lichidul interstiţial.

O altă forţă care dirijează mişcarea apei prin peretele capilar este **presiunea osmotică**. Aşa după cum a fost prezentat, solviţi cum ar fi oxigenul, bioxidul de carbon, glucoza, electroliţi şi acizi graşi se deplasează prin traversul peretelui capilar prin difuziune. Forţa de difuziune este dată de diferenţa de concentraţie a soluţiei dintre plasma capilară şi fluidul interstiţial. Mişcarea apei prin porii capilari poate fi considerată a se efectua tot prin difuziune, aceasta efectuându-se de pe faţa capilară unde concentraţia apei este mai mare pe faţa capilară unde concentraţia apei este mai mică. Obişnuit, se consideră că mişcarea apei se efectuează din zona cu o concentraţie totală mai mică în solviţi spre zona cu o concentraţie totală mai mare în solviţi.

Scanned with OKEN Scanner

Tendința apei de a se mișca prin difuziune în direcția gradientului *ei* de „concentrație" se numește *osmoză*. Desfășurarea fenomenului de osmoză implică realizarea a două condiții: 1) prezența unei membrane semipermeabile (o membrană permeabilă pentru apă, dar impermeabilă pentru solviți) și 2) existența unei diferențe de concentrație a solviților de pe cele două laturi ale membranei. Peretele capilar reprezintă membrana semipermeabilă, fiind permeabil pentru apă și impermeabil pentru unii solviți. În mod specific, peretele capilar este impermeabil pentru proteine în majoritatea organelor (albuminele și globulinele având moleculele prea mari pentru a putea trece prin porii capilari). Normal, concentrația proteinelor este de 7 g/dL în plasmă și doar 0,2 g/dL în fluidul interstițial. Concentrația mai mare a proteinelor în capilare creează o tendință a moleculelor de apă de a se mișca prin osmoză din fluidul interstițial în fluidul capilar. Mișcarea apei în această direcție este numită **reabsorbție** (fig. 4.60). Tendința apei de a se mișca prin difuziune este cuantificată de *presiunea osmotică*. Prin definiție, presiunea osmotică a unei soluții este egală cu presiunea hidrostatică necesară pentru a stopa difuziunea apei în soluție prin traversul membranei semipermeabile. Presiunea osmotică a plasmei capilare, generată de proteinele plasmatice, este numită și *presiune oncotică plasmatică* sau *presiune coloid osmotică*. Termenul de coloid este cel curent folosit deoarece proteinele plasmatice nu sunt în stare dizolvată, ci în suspensie coloidală. Presiunea oncotică a plasmei capilare este de 25 mmHg. Aceasta înseamnă că pătrunderea apei în capilare datorită atracției osmotice a proteinelor plasmatice poate fi stopată prin aplicarea în capilar a unei presiuni hidrostatice opuse de 25 mmHg. Concentrația proteinelor plasmatice în fluidul interstițial fiind de numai 0,2 g/dL, presiunea coloid osmotică a fluidului interstițial este de numai 1 mmHg. De aceea presiunea coloid osmotică netă care acționează asupra apei este de 25 mmHg – 1 mmHg = 24 mmHg, ceea ce favorizează reabsorbția. De menționat că numai proteinele plasmatice creează o diferență de presiune osmotică asupra apei. Alți solviți din sânge și fluidul interstițial (oxigen, bioxid de carbon, glucoză, electroliți) pot traversa liber peretele capilar. Astfel, concentrația totală a acestor solviți este aproape egală în plasma capilară și fluidul interstițial și ca atare nu generează o diferență de presiune osmotică între plasma capilară și fluidul interstițial.

Echilibrul dintre filtrate și reabsorbție este, însă, rareori perfect. Obișnuit, diferența de presiune hidrostatică (favorizatoare a filtrării) este puțin mai mare decât diferența de presiune coloid osmotică (favorizatoare a reabsorbției), astfel că echilibrul este deplasat ușor în favoarea filtrării. Apa filtrată în spațiul interstițial este preluată de circulația limfatică și readusă în circulația sanguină.

De reținut că presiunea hidrostatică menționată anterior este măsurată referitor la presiunea atmosferică. Faptul că presiunea interstițială este negativă nu înseamnă că există un vacuum, ci doar că această presiune este mai mică decât presiunea atmosferică. Dacă toate spațiile interstițiale ale corpului ar fi presurizate la presiuni mai mari decât cea atmosferică, întregul corp ar fi umflat. Presiunea hidrostatică subatmosferică a fluidului interstițial contribuie la morfologia normală a unor părți componente ale corpului, cum ar fi concavitatea axilelor sau a orbitelor oculare.

Importanța presiunii negative a fluidului interstițial este ușor de constatat. Dacă presiunea interstițială nu ar fi negativă, atunci diferența de presiune coloid osmotică (favorizatoare a reabsorbției) ar predomina asupra diferenței de presiune hidrostatică (favorizatoare a filtrării). În această situație, apa ar fi reabsorbită din spațiul interstițial. Procesul ar determina reducerea spațiului interstițial, astfel că presiunea hidrostatică ar scădea. Reabsorbția ar continua până când tendința de reabsorbție a apei (de către presiunea osmotică) este echilibrată de tendința de filtrare a apei ca răspuns la creșterea diferenței de presiune hidrostatică dintre sângele capilar și fluidul interstițial. Presiunea osmotică și cea hidrostatică a vaselor capilare se echilibrează când cantitatea de apă reabsorbită din spațiul interstițial scade presiunea hidrostatică a fluidului interstițial cu câțiva milimetri sub valoarea presiunii atmosferice. Următoarea ecuație exprimă matematic interacțiunea dintre presiunile osmotice și cele hidrostatice în determinarea forței nete (presiunea netă) care acționează asupra apei:

$$\text{Presiunea netă} = (P_c - P_i) - (\pi_c - \pi_i), \text{ unde:} \qquad (4.12)$$

– P_c este presiune hidrostatică medie a capilarului: 18 mmHg;
– P_i este presiunea hidrostatică interstițială: –7 mmHg;
– π_c este presiunea coloid osmotică a plasmei: 25 mmHg;
– π_i este presiunea coloid osmotică a lichidului interstițial: 1 mmHg.

Înlocuind în ecuația de mai sus valorile nominale, rezultă:

$$\text{Presiunea netă} = [18 - (-7)] - (25 - 1) = +1 \text{ mmHg}$$

Scanned with OKEN Scanner

Semnul pozitiv al presiunii nete indică faptul că această presiune favorizează filtrarea. De asemenea, valoarea redusă a presiunii de filtrare arată că presiunea hidrostatică şi presiunea netă sunt aproape echilibrate (există doar o mică tendinţă de filtrare a apei). Relaţiile cantitative dintre cele două presiuni care guvernează mişcarea apei prin peretele capilar au fost determinate de Starling (acelaşi care a descoperit relaţia dintre volumul telediastolic ventricular şi volumul-bătaie din legea cordului a lui Starling). Interacţiunea dintre presiunea hidrostatică şi presiunea oncotică este denumită şi „interacţiunea forţelor Starling". Starling a realizat şi că rata de mişcare a apei prin peretele capilar nu este determinată numai de valoarea dezechilibrului dintre presiunea osmotică şi cea hidrostatică, ci şi de permeabilitatea capilarului, ceea ce a fost notat prin coeficientul de filtrare, K_f. În acest fel, relaţia de mai sus devine:

$$\text{Fluxul transcapilar de apă} = K_f (P_c - P_i) - (\pi_c - \pi_i) \quad (4.13)$$

Din ecuaţia de mai sus rezultă că tendinţa de filtrare a apei din capilar în spaţiul interstiţial poate fi stimulată de trei factori: 1) creşterea diferenţei de presiune hidrostatică dintre sângele capilar şi fluidul interstiţial; 2) scăderea presiunii oncotice şi, implicit, a reabsorbţiei apei şi 3) creşterea permeabilităţii pentru apă a capilarului (creşterea coeficientului de filtrare). De menţionat că în calculele de mai sus a fost luată în considerare o presiune hidrostatică medie a apei pe lungimea capilarului, de 18 mmHg, fără a lua în considerare diferenţele presionale mari ale acesteia în cele două zone (35–40 şi, respectiv, 10–15 mmHg), arterială şi venoasă ale capilarului. În figura 4.61 se observă că apa filtrează în zona arterială a capilarului şi este reabsorbită în zona venoasă a acestuia.

Valorile presiunilor hidrostatice şi ale celor coloid osmotice de mai sus sunt valabile numai pentru capilarele sistemice. În cazul capilarelor pulmonare, situaţia este complet diferită. Capilarele pulmonare sunt mai permeabile pentru proteinele plasmatice decât majoritatea capilarelor sistemice. Concentraţia proteinelor în fluidul interstiţial pulmonar este aproape egală cu cea din plasma sanguină. Ca atare, presiunea coloid osmotică a fluidului interstiţial este normal 18 mmHg, faţă de 25 mmHg în capilar. Presiunea hidrostatică a sângelui în capilarele pulmonare este de 12 mmHg, presiunea arterială pulmonară fiind mai scăzută decât presiunea arterială sistemică. Presiunea hidrostatică interstiţială pulmonară este de –5 mmHg (aceeaşi cu presiunea intrapleurală). Presiunea netă de filtrare rezultată din însumarea forţelor Starling în această situaţie este următoarea:

$$\text{Presiunea netă} = [P_c - P_i] - (\pi_c - \pi_i) = [12 - (-5)] - (25 - 18) = +10 \text{ mmHg}$$

O presiune netă de filtrare de +10 mmHg arată o tendinţă substanţială de filtrare a apei din capilar în spaţiul interstiţial pulmonar. Spaţiul interstiţial pulmonar ar fi repede umplut cu apă dacă pulmonul nu ar prezenta un puternic sistem de vase limfatice care preia continuu apa filtrată prevenind acumularea acesteia. În acelaşi timp, capilarele limfatice preiau şi proteinele de origine plasmatică extravazate în fluidul interstiţial pulmonar.

Rolul circulaţiei capilare

Reprezentând teritoriul vascular de schimb între sânge şi lichidul interstiţial, capilarele contribuie la **reglarea schimburilor nutritive** şi **circulatorii** în funcţie de necesităţile locale şi generale ale organismului. Ele asigură **aportul de substanţe nutritive** şi **preluarea produşilor de catabolism**. Circulaţia capilară participă la menţinerea în limite normale a **temperaturii** corpului: scăderea temperaturii ambientale determină capilaroconstricţie pentru reducerea pierderilor de căldură prin iradiere, convecţie sau conducţie. În schimb, creşterea temperaturii ambientale determină capilarodilataţie în vederea favorizării pierderilor de căldură odată cu transpiraţia (0,6 cal pentru fiecare mL de apă pierdută prin transpiraţie). Capilarele participă şi la reglarea **homeostaziei** circulatorii: volumul de sânge care circulă prin reţeaua capilară reprezintă, în repaus, doar 5–7% din volumul sanguin total. În condiţii de efort, prin vasodilataţie capilară şi deschiderea de noi capilare se sustrage până la 30% din volumul sanguin circulant.

FIZIOLOGIA VENELOR

Din punct de vedere structural, venele sunt conducte fibro-musculare al căror calibru creşte de la periferia arborelui arterial către cord. Peretele venelor este alcătuit din aceleaşi straturi de ţesut ca şi cel al arterelor: o tunică internă cu un endoteliu, un strat subendotelial şi membrana limitantă internă, o tunică

Scanned with OKEN Scanner

medie cu o mixtură de ţesut muscular şi ţesut conjunctiv, delimitate la exterior de membrana limitantă externă, şi adventicea. Spre deosebire de artere, venele au pereţii mai subţiri, au mai puţin ţesut muscular şi mai puţin ţesut elastic. În structura peretelui venelor mici predomină fibrele musculare faţă de cele elastice, iar în venele mari predomină fibrele elastice.

Proprietăţile funcţionale ale venelor

Venele prezintă două proprietăţi funcţionale principale: *complianţa* şi *contractilitatea.*

Complianţa venoasă este proprietatea venelor de a se destinde când li se adaugă un nou volum de sânge. Datorită complianţei lor mari (complianţa venoasă este de 20 de ori mai mare decât complianţa arterială), venele îndeplinesc rol de **rezervor de sânge** (vezi mai jos). Venele sunt de 6–8 ori mai distensibile decât arterele, iar volumul venelor este de 3 ori mai mare decât al arterelor. Rezultă o diferenţă de complianţă (ca produs dintre destensibilitate şi volum) de aproximativ 20 de ori mai mare în vene decât în artere. Aceasta înseamnă că ridicarea cu 1 mmHg a presiunii arteriale determină o scădere a presiunii venoase de doar 1/20 mmHg. Atunci când presiunea este zero, vena este practic colabată. Creşterea presiunii din interiorul venei este urmată de trecerea la o secţiune circulară a lumenului vascular. Complianţa devine evidentă când secţiunea venei este circulară şi presiunea continuă să crească. Peste o anumită presiune, creşterile de volum vor fi mai lente. În general venele sunt mai compliante decât arterele numai atunci când presiunea lor intraluminală este scăzută, condiţie îndeplinită de sistemul venos, care funcţionează în regim de joasă presiune.

Contractilitatea venoasă este datorată existenţei în structura peretelui venos a fibrelor musculare netede. Inervaţia predominant simpatică şi diverşi factori umorali excitatori sau inhibitori ai contractilităţii venoase asigură **tonusul venos**.

Rolurile venelor

Pe baza proprietăţilor funcţionale, venele îndeplinesc următoarele roluri:

1. *Drenarea şi conducerea sângelui* de la periferia sistemului vascular spre cord: venele sunt conducte care **drenează sângele din capilare** şi venule, conducându-l la atriul drept, prin venele cave, şi la atriul stâng, prin venele pulmonare.

2. *Rolul de rezervor sanguin.* Datorită faptului că venele înmagazinează peste 60% din volumul de sânge al organismului se consideră că sistemul venos are rol de *rezervor de sânge*. Pierderea de sânge din sistemul circulator şi scăderea presiunii arteriale declanşează o serie de reflexe presoare cu punct de plecare sinusul carotidian şi alte zone barosensibile ale circulaţiei. Aceste reflexe determină contracţia venoasă şi dirijarea sângelui spre cord, reuşindu-se estomparea fenomenelor de scădere a presiunii arteriale consecutiv pierderii de sânge. Pierderea a până la 20% din volumul sângelui circulant este compensabilă de către rezervorul venos. Anumite regiuni ale sistemului circulator sunt foarte destinse cu sânge şi foarte compliante, fiind considerate adevărate rezervoare de sânge. Acestea includ: sistemul vascular al splinei şi cel al ficatului, venele abdominale mari şi plexurile venoase subcutanate. Deşi nu sunt componente ale sistemului venos, cordul şi pulmonii au rol de rezervor sanguin: în timpul stimulării simpatice cordul îşi reduce volumul eliberând, la om, 50 – 100 mL sânge; pulmonii eliberează, tot la om, încă 100 – 200 mL de sânge atunci când presiunile pulmonare scad.

3. *Variaţiile de tonus venular* controlează rezistenţa postcapilară ajustând împreună cu sfincterele precapilare, **presiunea capilară**.

4. Controlul neuroumoral al contractilităţii venoase asigură *depozitarea/lansarea în circulaţie* a unor cantităţi importante de sânge cu rol în **homeostazia circulatorie generală**.

5. *Vasomotricitatea venoasă* modifică întoarcerea şi presiunea venoasă centrală, cu efect asupra *debitului cardiac.*

Presiunea venoasă

Sângele din venele sistemice fiind condus în atriul drept, presiunea sanguină a atriului drept se numeşte şi *presiune venoasă centrală.* Orice factor care va afecta presiunea atriului drept va afecta şi presiunea

Scanned with OKEN Scanner

venoasă. Presiunea atriului drept este reglată pe de o parte de capacitatea cordului de a pompa sângele din atriul drept, iar pe de alta, de tendința sângelui de a aflui din venele periferice spre atriul drept.

Presiunea normală a sângelui atriului drept este de aproximativ 0 mmHg, adică aproape egală cu presiunea atmosferică. Această presiune poate creşte, în schimb, la 20–30 mmHg după transfuzii sanguine masive sau în insuficiență cardiacă severă. Limita inferioară a presiunii atriului drept coboară până la –3 ÷ –5 mmHg, valoarea presiunii intratoracale, când pompa cardiacă este foarte viguroasă sau când afluxul cardiac sanguin este scăzut cantitativ, ca în caz de hemoragii masive.

Rezistența venoasă şi presiunea venoasă periferică

Rezistența periferică a venelor mari destinse este aproape zero. Totuşi, întoarcerea sângelui prin venele mari este îngreunată de compresiunea exercitată de țesuturile înconjurătoare. De exemplu, venele membrelor sunt comprimate datorită angulației lor axilare; presiunea venelor gâtului este uneori atât de scăzută încât presiunea atmosferică determină colapsul lor; venele abdominale sunt compresate de organele abdominale, fiind parțial colabate, lumenul lor având aspect ovoid sau de fantă. Din acest motiv, venele mari prezintă o rezistență considerabilă la fluxul sanguin, presiunea în venele periferice fiind de obicei cu 4–7 mmHg mai mare decât presiunea atriului drept.

Efectul creşterii presiunii atriului drept asupra presiunii venoase periferice. Când presiunea sângelui din atriul drept depăşeşte valoarea normală de 0 mmHg, întoarcerea venoasă este îngreunată, sângele stagnează în venele mari, care se destind. Presiunile din venele periferice cresc doar atunci când au fost deschise toate zonele de colaps din venele periferice şi venele mari. Acest fenomen se produce de obicei doar atunci când presiunea atriului drept creşte peste 4–6 mmHg. Aceste presiuni sunt atinse, însă, doar când cordul este extrem de insuficient; de aceea în stadiile inițiale ale insuficienței cardiace, presiunea în venele periferice nu creşte.

Factori determinanți şi factori auxiliari ai circulației sângelui în vene

Factorul determinant al circulației sângelui prin vene este **presiunea de perfuzie** dintre capilare şi baza venelor mari, presiune realizată de către activitatea cordului. La extremitatea periferică a venelor sistemice, presiunea venoasă este de 12 mmHg, iar la baza atriului drept, de –1,5 ÷ –2 mmHg. Deşi această diferență de presiune este mică, ea este suficientă pentru a asigura împreună cu factorii adjuvanți ai întoarcerii venoase deplasarea centripetă a sângelui. Activitatea ventriculului stâng contribuie la realizarea diferenței de perfuzie în sistemul venos prin mecanismul împingerii din urmă a sângelui (*vis à tergo*). Activitatea ventriculului drept favorizează întoarcerea venoasă prin scăderea postsistolică a presiunii atriale, realizând aspirarea din față a coloanei de sânge spre atrii (*vis à fronte*).

Din categoria factorilor auxiliari ai circulației venoase fac parte: **sistemul valvular venos, contracțiile musculaturii scheletice, aspirația toracică, presa abdominală** şi **forța gravitațională.**

Sistemul valvular este reprezentat de valvule în formă de „cuib de rândunică" dispuse la distanțe de 5–7 cm una de alta în vederea segmentării coloanei de sânge şi a anihilării tendinței sale de stagnare în venele situate sub nivelul cordului. Insuficiența sistemului valvular duce la îngreunarea întoarcerii venoase şi la formarea de „varice venoase", venectazii ale venelor superficiale.

Contracțiile musculaturii scheletice. Cu sau fără valvulele venoase, presiunea hidrostatică va face ca presiunea venoasă de sub nivelul cordului să fie pozitivă, îngreunând întoarcerea venoasă a sângelui. Contracțiile musculaturii scheletice determină, însă, comprimarea venelor aferente muşchilor şi a celor adiacente muşchilor ducând la evacuarea sângelui din interiorul lor (fig. 4.61). Valvulele venoase fiind cu sens unic, direcția de evacuare a sângelui va fi spre cord. Acest sistem de pompare a sângelui este cunoscut sub numele de „pompă venoasă" sau „pompă vasculară". Ortostatismul prelungit face ca pompa venoasă să nu mai lucreze, ducând la creşterea presiunii hidrostatice mai ales în venele membrelor. Presiunile capilare sunt şi ele crescute, ducând la trecerea de lichid din sistemul circulator în țesuturi. În consecință, membrele se edematiază, iar volumul sângelui circulant scade[5].

[5] În primele 15 minute de ortostatism, la soldații cărora li se ordonă să stea în poziția de „drepti" se pierde pe această cale 15 – 20% din volumul sângelui circulant.

Scanned with OKEN Scanner

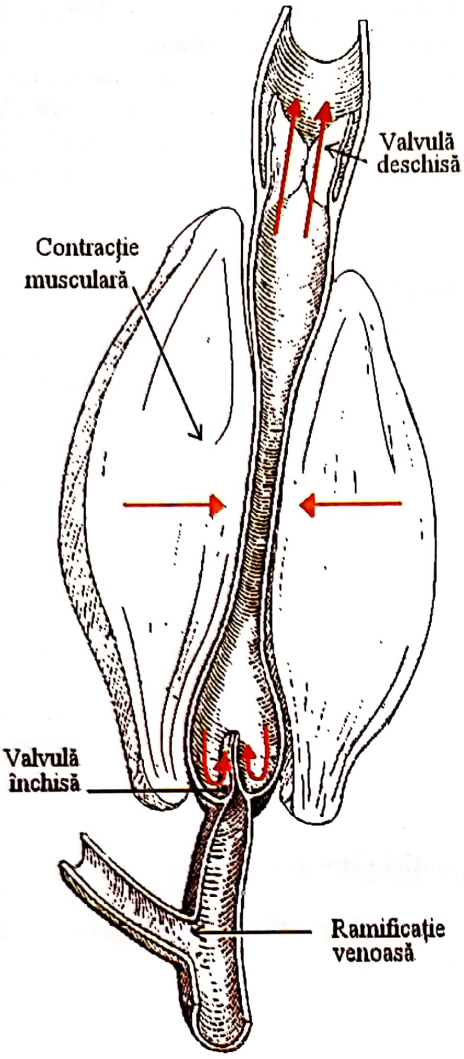


Figura 4.61. Rolul valvulelor venoase şi al contracţiilor musculare scheletice în circulaţia venoasă a sângelui.

Aspiraţia toracică intervine în inspiraţie prin mecanismul accentuării presiunii negative intratoracale. Creşterea volumului cavităţii toracice în inspiraţie determină accentuarea presiunii negative intratoracale de la –4 mmHg la sfârşitul expiraţiei la –8 ÷ –10 mmHg la sfârşitul unei inspiraţii lejere. Această accentuare a presiunii negative intratoracale destinde pereţii venelor cave şi ai ventriculului drept, destindere urmată de scăderea rezistenţei la fluxul sanguin şi favorizarea curgerii sângelui venos de la periferie spre cord.

Presa abdominală: aplatizarea diafragmei în timpul inspiraţiei presează asupra viscerelor abdominale şi, prin intermediul acestora, asupra venelor din teritoriul splanchnic, forţând deplasarea sângelui spre atriul drept.

Forţa gravitaţională favorizează curgerea venoasă numai în venele situate deasupra cordului. Cu excepţia venelor înconjurate de structuri rigide (sinusuri venoase cerebrale, vene cerebrale, vene hepatice şi splenice), gravitaţia accentuează tendinţa de colabare a venelor. Efectul negativ al gravitaţiei asupra curgerii venoase este contracarat în venele situate sub nivelul cordului de valvulele venoase şi contracţia muşchilor scheletici. În venele situate la nivelul atriului drept, presiunea hidrostatică rămâne în jurul valorii de 0 mmHg deoarece orice surplus de sânge ce s-ar acumula la acest nivel va fi pompat în artere de către cord. În venele situate sub nivelul cordului, presiunea hidrostatică urcă cu câte 1 mmHg pentru fiecare 13,6 cm adâncime.

FIZIOLOGIA SISTEMULUI LIMFATIC

Sistemul circulator limfatic reprezintă o cale vasculară accesorie prin care lichidele din spaţiul interstiţial se reîntorc în circulaţia sanguină. În plus, sistemul limfatic preia din spaţiul interstiţial proteinele şi alte molecule mari care nu mai pot fi reabsorbite direct în sânge. Cu puţine excepţii, aproape toate ţesuturile organismului conţin capilare limfatice. Limfaticele din regiunea posterioară a corpului şi din membrele posterioare sunt drenate în *ductul toracic* care se varsă în sistemul venos la joncţiunea venei jugulare interne stângi cu vena subclaviculară stângă. Limfa din partea stângă a capului, din membrul anterior stâng şi din unele zone ale toracelui este drenată tot în ductul toracic. Limfa din partea dreaptă a capului şi gâtului, a membrului anterior drept şi a restului toracelui este drenată în *ductul limfatic drept* ce se varsă în sistemul venos la joncţiunea venei subclaviculare drepte cu vena jugulară internă dreaptă. Capilarele limfatice prezintă o structură specială adaptată funcţiei lor de preluare a proteinelor (extravazate prin peretele capilarelor sanguine pulmonare) şi altor molecule mari care nu pot fi reabsorbite prin peretele capilarelor sanguine. Celulele endoteliale ale capilarelor limfatice sunt ataşate prin filamente de ţesutul conjunctiv înconjurător. Marginile celulelor endoteliale se suprapun parţial şi proemină în lumenul capilar unde se pot mişca liber formând valvule minuscule. Lichidul interstiţial reabsorbit forţează deschiderea acestor valvule trecând direct în capilarul limfatic. În schimb, odată pătruns în capilar, lichidul nu se mai deplasează în sens invers, datorită închiderii valvulelor. Sistemul limfatic prezintă structuri valvulare nu numai în capilare ci şi în vasele limfatice mari, pe toată lungimea acestora, până la vărsarea în vene.

Scanned with OKEN Scanner

FORMAREA LIMFEI

Limfa provine din reabsorbţia lichidului interstiţial în capilarele limfatice. De aceea, limfa din capilarele limfatice are compoziţie aproape identică cu cea a lichidului interstiţial. Concentraţia în proteine a lichidului interstiţial al majorităţii ţesuturilor este de aproximativ 2 g/dL, aproximativ aceeaşi valoare având-o şi limfa provenind de la aceste ţesuturi. În schimb, limfa formată în ficat are o concentraţie proteică de 6 g/dL, iar cea formată în intestin, 3–4 g/dL. Limfa toracică are o concentraţie proteică de 3–5 g/dL, provenind în cea mai mare parte din limfa hepatică şi cea intestinală. Limfa intestinală conţine şi cea mai mare parte a grăsimilor absorbite sub formă de chilomicroni. Ingestia de lipide în cantitate mare determină un aspect caracteristic alb al limfei, dat de prezenţa chilomicronilor. În sfârşit, chiar bacteriile pot trece prin porii endoteliali limfatici mari, fiind apoi reţinute şi distruse la sosirea în limfonoduri. La trecerea prin limfonoduri, limfa se încarcă cu limfocite (fig. 4.62).

DEBITUL LIMFATIC

La o greutate corporală de 70–80 kg, debitul limfatic prin canalul toracic este de circa 100 mL/oră, celelalte canale conducând în circulaţia sanguină aproximativ 20 mL limfă pe oră, astfel că debitul limfatic total este de circa 120 mL/oră. Fluxul limfatic este foarte mic când presiunile lichidului interstiţial sunt mai mici (valori sub –6 mmHg). La o presiune a lichidului interstiţial de 0 mmHg, rata de filtrare limfatică creşte de 20 de ori. De aceea, orice factor care determină creşterea presiunii lichidului interstiţial duce la creşterea ratei de filtrare limfatică. Creşterea, în schimb, a presiunii interstiţiale la 1–2 mmHg nu mai determină creşterea ratei de filtrare limfatică, probabil datorită efectului compresiv asupra vaselor limfatice mari, ceea ce îngreunează circulaţia limfatică. Blocajul vaselor limfatice are implicaţii negative serioase şi poate produce edem masiv, ca în cazul *elefantiazisului,* stare patologică determinată de parazitismul cu *Philaria.*

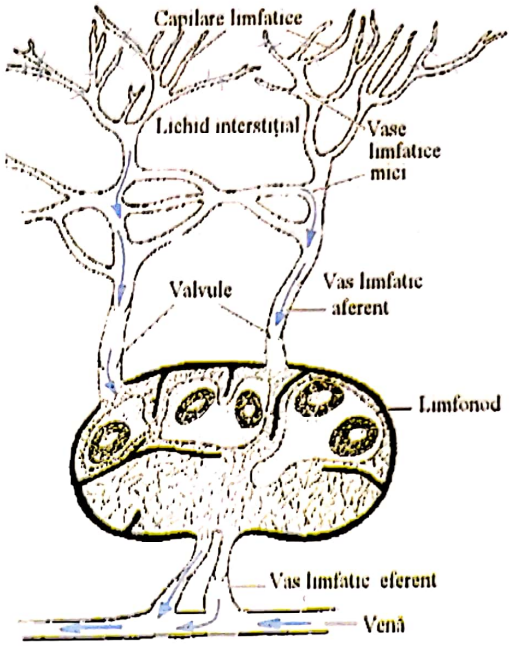


Figura 4.62. Reprezentarea schematică a direcţiilor de drenaj limfatic: lichid interstiţial → capilare limfatice → vase limfatice şi limfonoduri → vene.

POMPA LIMFATICĂ

Vasele limfatice prezintă pe toată lungimea lor valve distanţate la câţiva milimetri în vasele limfatice mari şi mult mai dese în vasele limfatice mici. Atunci când un vas limfatic este destins de limfă, musculatura pereţilor săi se contractă automat. Fiecare segment limfatic situat între două valve funcţionează ca o veritabilă *pompă*: umplerea unui segment va determina contracţia acestuia, lichidul fiind pompat prin valvă către următorul segment. Acesta se umple şi, câteva secunde mai târziu se contractă, procesul continuând de-a lungul întregului vas limfatic până la vărsarea în circulaţia sanguină. Chiar celulele endoteliale ale capilarelor limfatice conţin filamente de actomiozină care se contractă ritmic determinând contracţii ritmice ale capilarelor limfatice. Într-un vas limfatic mare, pompa limfatică generează presiuni de până la 50 mmHg dacă scurgerea limfei este blocată. În afară de pompa limfatică există şi alţi factori care determină circulaţia limfei: contracţia musculară, mişcarea diverselor regiuni ale organismului unele în raport cu altele, pulsaţiile arterelor învecinate, comprimarea ţesuturilor de către diferite obiecte situate în afara corpului etc. În cursul efortului, debitul limfatic se intensifică de 10–30 de ori.

ROLURILE CIRCULAŢIEI LIMFATICE

Circulaţia limfatică îndeplineşte rolurile de **drenaj**, **transport** şi contribuţie la **apărarea antiinfecţioasă**. Sistemul limfatic funcţionează ca un mecanism de „prea plin" (sau de „inundaţie") prin care excesul de proteine şi de lichide din spaţiul interstiţial este *drenat*, *transportat* şi *reintrodus* în circulaţia

Scanned with OKEN Scanner

sanguină. Prin acest mecanism, sistemul limfatic intervine în *reglarea concentrației proteinelor* și a *volumului de apă* din lichidul interstițial și în reglarea *presiunii interstițiale*. Astfel circulația limfatică contribuie la *reglarea echilibrului* de forțe care participă în mecanismele de filtrare și reabsorbție capilară. Funcția de transport privește atât constituenții lichidului interstițial cât și substanțe nutritive absorbite de către epiteliul intestinal, în special grăsimi sub formă de *chilomicroni*.

Pentru contribuția sistemului limfatic la *apărarea antiinfecțioasă*, vezi Capitolul 2, *Bazele fiziologice ale sistemului imunitar*.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 5

SISTEMUL RESPIRATOR

ORGANIZAREA FUNCȚIONALĂ A SISTEMULUI RESPIRATOR

Anatomic, sistemul respirator este alcătuit din căi respiratorii extrapulmonare şi pulmoni. Căile respiratorii extrapulmonare sunt: nările, cavităţile nazale, faringele, laringele, traheea şi bronhiile extrapulmonare. Pulmonii au în alcătuirea lor căile respiratorii intrapulmonare (reprezentate de bronhiile intrapulmonare şi bronhiole) şi căile de schimb gazos. În ansamblul lor, căile respiratorii alcătuiesc **arborele respirator**. Din punct de vedere anatomic, pulmonii sunt alcătuiţi din lobi subdivizaţi în lobuli. Funcţional, însă, pulmonii sunt organizaţi în componente de conducere şi componente de schimb gazos (fig. 5.1). Căile de schimb gazos sunt organizate în *unităţi respiratorii* (vezi mai jos).

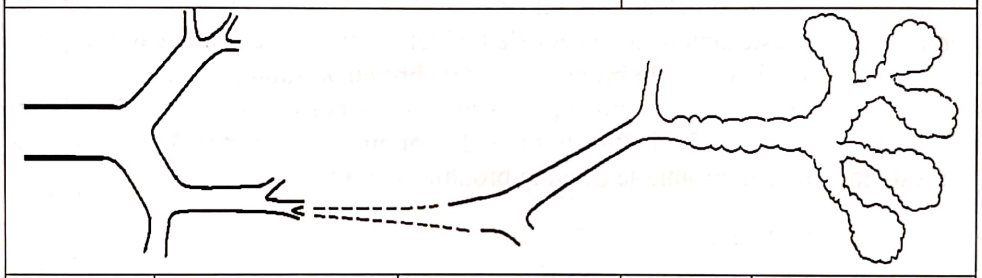
<table>
<tr><td colspan="6">Arborele respirator</td></tr>
<tr><td colspan="3">Căi de conducere a aerului</td><td colspan="3">Căi de schimb gazos</td></tr>
<tr><td colspan="2">Cartilaginoase</td><td>Membranoase</td><td colspan="3">Unitatea respiratorie terminală</td></tr>
<tr><td>Trahee</td><td>Bronhii</td><td>Bronhiole</td><td>Bronhiole respiratorii</td><td>Ducte alveolare</td><td>Saci alveolari</td></tr>
<tr><td colspan="3">Nealveolare</td><td colspan="3">Alveolare</td></tr>
<tr><td colspan="6">  </td></tr>
<tr><td>Generaţia de ramificaţie</td><td colspan="2">1, 2 ..... 10</td><td>11, 13 ..... 16</td><td>17 – 19</td><td>20, 22, 23, 24</td></tr>
<tr><td colspan="4">Circulaţie bronhică</td><td colspan="2">Circulaţie pulmonară</td></tr>
<tr><td colspan="5">Prezintă strat muscular</td><td>Fără strat muscular</td></tr>
</table>

Figura 5.1. Schema arborelui respirator cu reprezentarea căilor de conducere şi a căilor de schimb gazos şi cu unele detalii de structură histologică (după W.F. Hofman şi D.C. Meyer, *Respiratory physiology* în *Essentials of human physiology*, Georgia, 1996, modificat).

SISTEMUL DE RAMIFICARE DICOTOMICĂ A CĂILOR RESPIRATORII

Traheea se ramifică în bronhii. Din fiecare bronhie rezultă prin ramificaţie alte două bronhii, una cu diametru mai îngust, cealaltă cu diametru similar cu al bronhiei parentale, constituind un sistem ramificaţie *dicotomic* sau *monopodial* ce se menţine cel puţin şase generaţii de bronhii (fig. 5.2). Bronhiolele constituie generaţiile 11–16 de ramificaţii ale arborelui arterial. Diametrul fiecărei bronhiole fiice este egal cu diametrul bronhiolei parentale. Ultimele ramificaţii ale bronhiolelor sunt *bronhiole terminale*. Cu fiecare nivel de ramificaţie, diametrul căilor respiratorii scade, suprafaţa totală de secţiune creşte, iar viteza aerului scade.

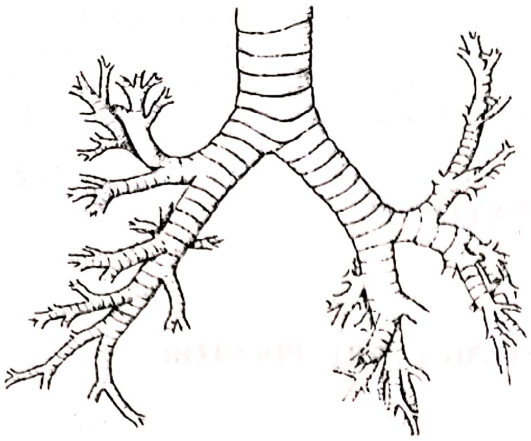


Figura 5.2. Sistemul de ramificare dicotomică a bronhiilor la om: dintr-o bronhie parentală se formează câte două bronhii fiice, una cu diametru egal cu al bronhiei parentale, cealaltă cu diametru mai mic (după Barone, R., *Anatomie comparée des mammifères domestiques*, Lyon, 1976)..

ANATOMIA FUNCȚIONALĂ A CĂILOR RESPIRATORII ŞI A ALVEOLEI PULMONARE

Histologic, căile respiratorii sunt **cartilaginoase** (traheea şi bronhiile), **membranoase** (bronhiolele) şi de **schimb gazos** (bronhiolele respiratorii, canalele alveolare şi sacii alveolari).

Căilor respiratorii cartilaginoase prezintă un epiteliu de tip columnar pseudostratificat ciliat. Epiteliul conține celule ciliate, celule secretoare Goblet şi celule bazale. În profunzimea mucoasei se află glande submucosale sau bronhiale ce se deschid la suprafața mucoasei prin intermediul ductelor. Glandele submucosale descresc în număr şi dimensiuni distal şi sunt absente în căile respiratorii membranoase. Celulele bazale se diferențiază şi înlocuiesc celulele Goglet şi celulele ciliate. La suprafața epiteliului respirator există două straturi de mucus: un strat profund fluid (sol) acoperit de un strat superficial vâscos (gel, fig. 5.3). Stratul fluid în care „bat" cilii se află în contact direct cu suprafața epiteliului. Submucoasa conține un strat de fibre musculare netede. Stratul de mucus este sintetizat de mai multe tipuri de celule. În trahee şi în bronhii, mucusul este sintetizat de celulele Goblet. În bronhiolele şi în căile respiratorii terminale, mucusul este secretat de celulele Clara. În bronhii, glandele bronhiale submucoase produc atât mucusul seros cât şi mucusul vâscos. Schimbările de compoziție ale mucusului pot provoca dereglări ale funcției respiratorii. Modificarea grosimii sau a fluidității stratului de sol mucos impietează funcția ciliară. Frecvența vibrațiilor cililor este mai mică în bronhiole decât în bronhii sau trahee.

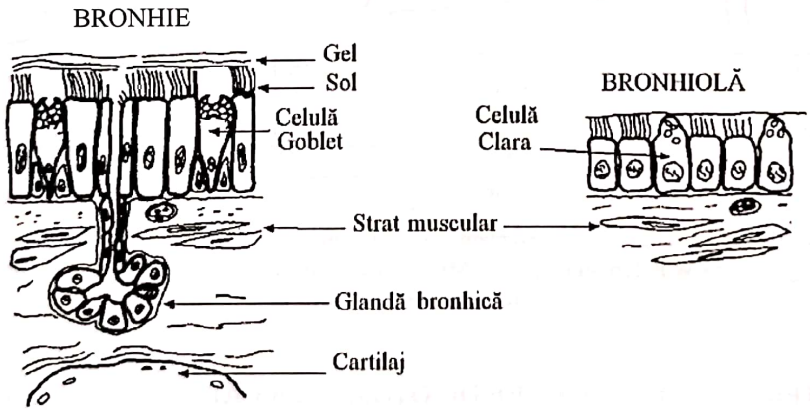


Figura 5.3. Epiteliul şi submucoasa bronhiei şi al bronhiolei. În bronhie, epiteliul este pseudostratificat columnar, alcătuit din celule Goblet secretoare, celule ciliate şi celule bazale, care nu ating suprafața epiteliului. Glandele bronhice sunt amplasate în submucoasă, canalele lor străbătând stratul muscular. Cartilajele înconjoară mucoasa. Cilii vibrează în stratul de mucus lichid (sol) acoperit de un strat de mucus mai vâscos (gel). În bronhiole, epiteliul este cuboidal, alcătuit dintr-un amestec de celule ciliate şi celule secretoare Clara. În submucoasa bronhiolelor sunt prezente celule musculare. Obişnuit, bronhiolele nu prezintă glande submucoase şi nu au cartilaj în peretele lor (după Cunningham, J.G., *Textbook of veterinary physiology*, 1992).

Scanned with OKEN Scanner

Căile respiratorii membranoase, reprezentate de bronhiole, sunt continuarea directă a ramificațiilor bronhiilor. Bronhiolele se ramifică la rândul lor în bronhiole terminale. Bronhiolele sunt căi respiratorii foarte numeroase, dar scurte. Ele reprezintă aproximativ 25% din volumul total al căilor respiratorii. Bronhiolele se deosebesc de bronhii prin absența cartilajelor și a glandelor. Căile respiratorii membranoase sunt înconjurate de țesut conjunctiv, motiv pentru care ele se destind pasiv în timpul inspirației. Ca și bronhiile, bronhiolele sunt aprovizionate cu sânge de către *circulația bronhică* (sistemică). În epiteliul bronhiolar, celulele Goblet dispar treptat, fiind înlocuite cu celule secretoare Clara. Un *strat muscular circular* cu inervație asemănătoare celei a bronhiilor înconjoară bronhiolele.

Funcții. Prin peretele căilor aeriene, de la cavitățile nazale până la bronhiole, nu se realizează schimburi gazoase. Aceste căi respiratorii au rol de conducere, umidifiere, încălzire a aerului și de reținere a impurităților din aerul condus. Celulele Clara au rol în distrugerea unor toxine (vezi și *Funcțiile nerespiratorii ale pulmonilor*).

Căile respiratorii de schimb gazos: bronhiolele respiratorii, canalele alveolare și sacii alveolari (fig. 5.4). Grupul de saci alveolari, ducte alveolare și bronhiole respiratorii deservit de o bronhiolă terminală constituie *unitatea funcțională pulmonară* (respiratorie). **Prin peretele acestor structuri se realizează schimbul de gaze dintre sângele capilar și aerul alveolar.** Bronhiolele terminale reprezintă aproximativ al 19-lea ordin de ramificație al ramurilor arborelui respirator. Fiecare bronhiolă respiratorie și canal alveolar prezintă câte 2–5 ramificații. Principala particularitate structurală a unităților de schimb gazos o reprezintă alveola. Alveolele mărginesc atât peretele sacilor alveolari cât și pe cel al ductelor alveolare și al bronhiolelor respiratorii. Peretele ductelor alveolare și cel al bronhiolelor respiratorii este înconjurat de un strat fin de fibre musculare. Aceste fibre musculare sunt sensibile la acțiunea unor substanțe vasoactive din sângele pulmonar. Alveolele bronhiolelor respiratorii, cele ale ductelor și ale sacilor alveolari sunt perfuzate cu sânge din *circulația pulmonară* (funcțională).

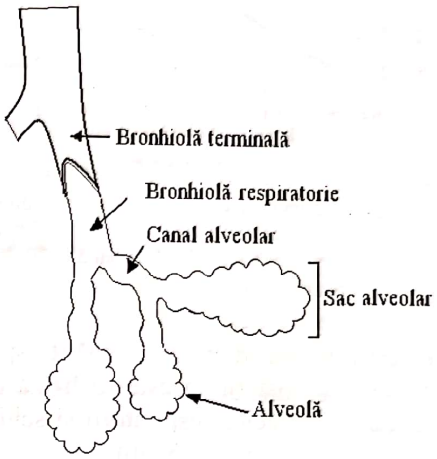


Figura 5.4. Elementele componente ale unei unități respiratorii (după Hofman, W.F. și Meyer, D.C., *Essentials of human physiology*, 1996, modificat).

Alveola pulmonară are în structura ei un epiteliu simplu cu două tipuri de celule: celule tip I și celule tip 2. Celulele tip I ocupă aproximativ 95% din suprafața epiteliului alveolar. Celulele tip II, numite și *pneumocite granulare*, sunt mai mici, cu nucleu distinct și foarte active metabolic. Granulațiile citoplasmatice sunt precursori ai surfactantului alveolar. Surfactantul este un film subțire de lichid ce căptușește suprafața alveolelor, având în compoziția sa un amestec de fosfolipide. La suprafața epiteliului alveolar sunt prezente și macrofage cu rol în fagocitarea diferitelor particule de praf și a bacteriilor. Între alveole adiacente se găsesc porii Kohn (acoperiți cu surfactant) ce constituie probabil o cale de comunicare între alveole adiacente. Porii Kohn cresc în dimensiuni cu vârsta și în anumite stări patologice, dar lipsesc la nou-născuți.

Suprafața totală a alveolelor este de 70–120 m^2 la un organism de 70 kg sau de circa 70 de ori mai mare decât suprafața corporală. Suprafața alveolară totală se corelează pozitiv cu rata metabolică în timp ce volumul pulmonar se corelează cu înălțimea individuală (Hofman și Meyer, 1996).

GENERALITĂȚI PRIVIND FUNCȚIILE SISTEMULUI RESPIRATOR

FUNCȚIILE SISTEMULUI RESPIRATOR

Funcția primară a sistemului respirator este **schimbul de gaze respiratorii** (O_2 și CO_2) între sânge și țesuturi, precum și între sânge și mediul ambiant[1]. Sistemul respirator are rol și în **termoreglare, metabolism, reglarea pH-ului sanguin, fonație, protecție** împotriva unor substanțe toxice, a prafului și a agenților infecțioși.

[1] Hippocrates (460–377 î.C.) considera că scopul respirației este de a răcori cordul.

Scanned with OKEN Scanner

EFORTUL MUSCULAR RESPIRATOR

Deşi intensitatea schimburilor gazoase pulmonare variază cu intensitatea schimburilor metabolice (fig. 5.5), consumul de oxigen crescând până la de 30 de ori în timpul efortului intens, costul energetic pentru realizarea acestor schimburi este relativ mic. În cazul unor deficienţe respiratorii, însă, costul energetic al respiraţiei creşte, reducând disponibilul energetic pentru diferite alte activităţi sau pentru spor ponderal.

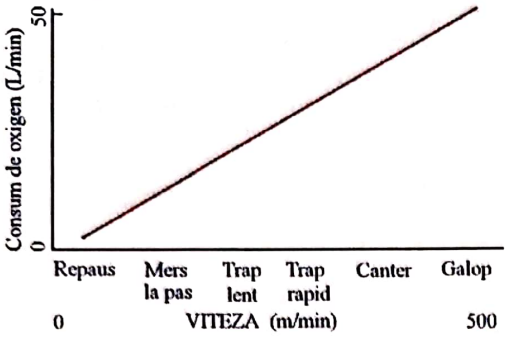


Figura 5.5. Efectul efortului asupra consumului de oxigen la cal. Consumul de oxigen creşte linear cu efortul, creşterea totală fiind de până la 30 de ori pentru întregul organism animal.

Efortul muscular poate fi apreciat pe baza consumului de oxigen al muşchilor respiratori. În repaus, muşchii respiratori consumă doar 3 mL O_2/min, reprezentând doar 1% dintr-un total de 300 mL O_2/min pentru un organism animal de 70 kg. În efort intens, consumul de oxigen al muşchilor respiratori ajunge la 350 mL/min dintr-un total de 3 500 mL/min, ceea ce reprezintă 10% din consumul total de oxigen. În repaus, efortul muscular respirator se exercită în principal (60%) pentru învingerea rezistenţei elastice. În cazul unei rate ventilatorii ridicate, efortul muscular respirator se exercită în principal (60%) pentru învingerea rezistenţei fricţionale (vezi mai jos).

STADIILE OPERAŢIONALE ALE RESPIRAŢIEI

Respiraţia poate fi subîmpărţită în trei stadii operaţionale: externă, intermediară şi internă. Respiraţia **externă** constă în esenţă în schimbul de O_2 şi CO_2 între pulmoni şi aerul atmosferic şi este realizată de *sistemul respirator*. Respiraţia **intermediară** constă în transportul sanguin al gazelor respiratorii şi schimbul de gaze între sânge şi celulele organismului. Respiraţia **internă** (sau **celulară**) implică utilizarea O_2 şi producerea CO_2 de către ţesuturi. Respiraţia internă se referă la procesele în care oxigenul serveşte ca acceptor final de electroni al catenei respiratorii, iar bioxidul de carbon este format prin decarboxilarea intracelulară a diferitelor molecule organice (Hofman şi Meyer, 1996). Descrierea proceselor de respiraţie internă face obiectul de studiu al *Biochimiei*.

VOLUME ŞI CAPACITĂŢI PULMONARE

Volumul respirator curent (VRC, fig. 5.6) este volumul de aer inspirat/expirat în cursul unei respiraţii liniştite.

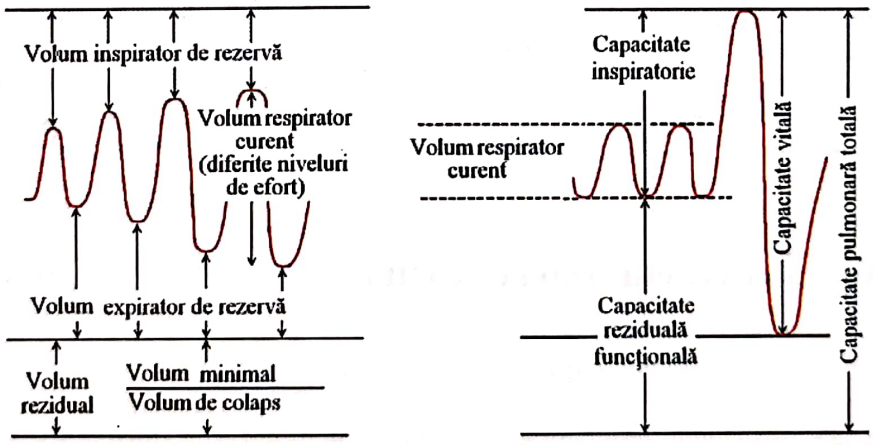


Figura 5.6. Volume şi capacităţi pulmonare: reprezentare grafică. Linia curbă de culoare roşu reprezintă înregistrarea grafică a mişcărilor respiratorii.

Volumul inspirator de rezervă este volumul de aer ce poate fi inspirat forţat după o inspiraţie liniştită.
Volumul expirator de rezervă este volumul de aer ce poate fi expirat forţat după o expiraţie liniştită.

Scanned with OKEN Scanner

Volumul rezidual este volumul de aer rămas în pulmoni la sfârşitul unei expiraţii forţate.

Volumul de colaps este volumul de aer eliminat din pulmoni prin deschiderea spaţiului pleural.

Volumul minimal este volumul de aer rămas în pulmoni după eliminarea volumului de colaps. Existenţa aerului minimal în alveolele pulmonare permite diagnosticul de animal născut mort sau viu (a respirat cel puţin o dată). Proba *docimaziei* este pozitivă (un fragment de pulmon depus pe suprafaţa apei se scufundă) la animalul născut mort şi negativă (fragmentul pulmonar pluteşte la suprafaţa apei) dacă animalul a fost născut viu, respectiv a respirat cel puţin o dată. Docimazia se pozitivează şi în unele afecţiuni caracterizate de umplerea alveolelor pulmonare cu exudat.

Capacitatea inspiratorie este volumul de aer care poate fi inspirat forţat la sfârşitul unei expiraţii liniştite. Ea rezultă din însumarea volumului respirator curent cu volumul inspirator de rezervă. Capacitatea inspiratorie este volumul total de aer care poate fi inspirat activ.

Capacitatea reziduală funcţională (CRF) este volumul de aer aflat în pulmoni la sfârşitul unei expiraţii obişnuite. Ea rezultă din însumarea volumului rezidual cu volumul expirator de rezervă. CRF este cifrată la circa 45 mL/kg greutate vie.

Capacitate vitală este volumul total de aer care poate fi expirat forţat după o inspiraţie maximală. Ea rezultă din însumarea volumului respirator curent cu volumul inspirator de rezervă şi volumul expirator de rezervă.

Capacitate pulmonară totală (CPT) este volumul total de aer aflat în pulmoni la sfârşitul unei inspiraţii forţate. CPT rezultă din însumarea tururor volumelor pulmonare.

Măsurarea volumelor pulmonare se face prin *spirometrie*. Volumul rezidual este singurul care nu poate fi măsurat direct cu spirometrul deoarece acest volum nu poate fi expirat. Astfel, determinarea oricărei capacităţi pulmonare care include volumul rezidual presupune folosirea de metode indirecte cum ar fi *pletismografia corporală totală.*

MECANICA RESPIRATORIE

FORŢELE IMPLICATE ÎN RESPIRAŢIE

Actul fiziologic reflex al respiraţiei pulmonare cuprinde **inspiraţia** şi **expiraţia.** Inspiraţia este procesul de preluare a aerului în pulmoni prin creşterea volumului cavităţii toracice. *Forţa activă* (Fa) care realizează creşterea volumului cavităţii toracice este **contracţia muşchilor inspiratori.** Forţa de contracţie a muşchilor respiratori trebuie să învingă forţele care se opun creşterii volumului cavităţii toracice, care sunt următoarele:

a. elasticitatea pulmonilor şi a cavităţii toracice;
b. forţa de rezistenţa fricţională a aerului şi a ţesuturilor;
c. forţa de inerţie a aerului şi a masei de ţesut toracic şi pulmonar.

Repartizarea efortului muscular respirator

Elastanţa pulmonară este repartizată 50–80% în surfactantul pulmonar şi circa 50% în ţesutul pulmonar. Efortul muscular pentru învingerea elastanţei reprezintă 60–66% din totalul efortului muscular respirator.

Rezistenţa fricţională este repartizată 20% în ţesuturi (rezistenţa vâscoasă) şi 80% în căile respiratorii. Efortul muscular exercitat pentru învingerea rezistenţei fricţionale reprezintă 30–35% din totalul efortului muscular respirator.

Efortul muscular pentru învingerea *inerţiei* se cifrează la 2–5% din totalul efortului respirator (tabelul 5.1).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 5.1

Repartizarea efortului respirator în funcție de rezistența opusă de componentele arborelui respirator

Tipul de rezistența	Componentele	% din totalul efortului respirator
Elastică	Pulmoni (surfactant 50 – 80%, țesut 50%) Cavitate toracică	60 – 66
Fricțională	Țesuturi (20%) Căi respiratorii (80%)	30 – 35
Inerțială	Plămâni Peretele cavității toracice Aer	2 – 5

În repaus, respirația este liniștită, debitul respirator scăzut, accelerația este minimală, astfel că efortul principal exercitat de mușchii respiratori este pentru învingerea elasticității pulmonare. În efort, debitul respirator crește, determinând creșterea rezistenței fricționale a căilor aeriene. Creșterea frecvenței respiratorii determină creșterea accelerației și a forțelor inerțiale. Efortul respirator se amplifică, fiind necesară o cantitate mai mare de energie pentru a învinge rezistența fricțională a aerului și forțele inerțiale crescute. Este important de reținut că diferite afecțiuni respiratorii pot duce la creșterea elastanței pulmonare și a rezistenței crescând efortul respirator. Forțele inerțiale sunt obișnuit neglijabile.

Mușchii respiratori

Principalii mușchi inspiratorii sunt *diafragma* și *intercostali externi* cărora li se adaugă efortul accesoriu al altor grupuri musculare (cum ar fi *sternocleidomastoidianul*, care contribuie la ridicarea sternului, și *scalenii*, care ridică și fixează coastele anterioare).

Diafragma este principalul mușchi inspirator. Prin contracție, diafragma își micșorează gradul de curbură aplatizându-se, ceea ce are ca efect creșterea diametrului longitudinal al cavității toracice. Centrul tendinos al diafragmei compresează masa abdominală, iar aceasta presează lateral asupra rebordurilor ultimelor coaste împingându-le excentric și mărind astfel circumferinței bazei cavității toracice.

Mușchii intercostali externi participă, de asemenea, la inspirație. Fibrele acestor mușchi sunt orientate caudoventral, de pe marginea caudală a unei coaste pe marginea cranială a următoarei coaste caudale. Contracția mușchilor intercostali externi participă la inspirație prin deplasarea rostrală și excentrică a extremităților sternale ale coastelor, ceea ce are ca efect creșterea diametrelor dorso-ventral și lateral ale cavității toracice. Deoarece coastele craniale suportă membrele anterioare, ele participă la respirație mai puțin decât cele caudale. La inspirația forțată participă și mușchii **sternocleidomastoidian**, **scalen**, **trapez**, **pectoral**, **marele dințat** și **largul dorsal**.

Presiunile subatmosferice generate în tractul respirator în timpul inspirației tind să colapseze narinele, faringele și laringele. La prevenirea colapsului nărilor, faringelui și laringelui în timpul inspirației, când în cavitățile acestora se creează o presiune subatmosferică, contribuie contracția mușchilor abductori ai acestor structuri.

Expirația este un act obișnuit pasiv, rezultat din relaxarea mușchilor inspiratori și retracția elastică a țesuturilor pulmonar și toracic întinse în inspirație. Ultima parte a expirației pare a fi asistată de activitatea **mușchilor expiratori**.

Musculatura expiratorie este reprezentată de **intercostalii interni** și de **mușchii abdominali** oblicul extern și intern, dreptul și transversul abdominal.

Fibrele *mușchilor intercostali interni* sunt orientate cranioventral, de pe marginea cranială a unei coaste pe marginea caudală a următoarei coaste craniale. Astfel, contracția intercostalilor interni contribuie la expirație prin tracționarea în sens caudal și spre interior a extremității sternale a coastelor, contribuind la micșorarea volumului cavității toracice.

Activitatea intensă a mușchilor respiratori în timpul efortului duce la creșterea debitului sanguin aferent acestora. La ponei, debitul sanguin diafragmatic crește de peste 20 de ori în timpul efortului.

Scanned with OKEN Scanner

ELASTANȚA ȘI COMPLIANȚA PULMONARĂ

Elasticitatea este proprietatea unei structuri de a se alungi sub acțiunea unei forțe de întindere și de a reveni la lungimea inițială când forța de întindere a încetat să mai acționeze. Pulmonii sunt structuri elastice cu proprietatea de a se întinde și retracta întocmai ca un balon. Proprietățile de elasticitate ale pulmonilor ajută la expirație, ele opunându-se inspirației.

Elastanța este o măsură a rezistenței la deformare. În cazul pulmonilor, elastanța este forța de rezistență a acestora la întindere. Elastanța pulmonară se datorează proprietăților de elasticitate ale pereților pulmonari. Elasticitatea pulmonară își are originea în două structuri: 1) fibrele elastice și cele conjunctive din structura țesutului pulmonar și 2) surfactantul pulmonar. Fibrele conjunctive își schimbă în principal orientarea, gradul de alungire fiind redus. Colapsul pulmonar survenit în urma dispariției presiunii pleurale demonstrează elastanța pulmonară.

Pentru o forță de întindere dată, forța de elastanță (Fe) este proporțională cu produsul dintre proprietățile elastice (E) ale țesutului pulmonar și diferența de volum pulmonar (ΔV) indusă de aplicarea acelei forțe de întindere:

$$Fe = E \times \Delta V \quad (5.1)$$

Forța de întindere este practic diferența de presiune exercitată asupra pulmonilor, astfel că formula poate fi scrisă astfel :

$$Fe = \Delta P/\Delta V \quad (5.2)$$

Respectiv, elastanța este diferența de presiune (ΔP) necesară pentru inducerea unei diferențe de volum pulmonar (ΔV).

Relația elastanță-complianță pulmonară

În fiziologia pulmonară, în locul elastanței este utilizată noțiunea de complianță. În timp ce elastanța (Fe) este o măsură a rezistenței la deformare, *complianța* pulmonară (C), este o măsură a *ușurinței la deformare*, deci inversul elastanței. Dacă Fe = ΔP/ΔV, complianța C = 1/Fe = ΔV/ΔP. Cu alte cuvinte, complianța este diferența de volum pulmonar (ΔV) necesară pentru inducerea unei variații de presiune transpulmonară (ΔP). Ușurința cu care un pulmon se lasă umflat este determinată de complianța pulmonară.

Un termen sinonim cu cel de complianță este cel de *distensibilitate*. În conformitate cu aceasta, un obiect cu elastanță ridicată prezintă o rezistență ridicată la deformare și are o complianță sau distensibilitate redusă. Respectiv, o structură care se contractă puternic se lasă greu întinsă.

Pe de altă parte, un obiect cu complianță ridicată necesită o presiune de destindere redusă. Respectiv, într-un pulmon cu complianță ridicată, o diferență mică depresiune va induce o diferență mare de volum, iar efortul mușchilor respiratori pentru umflarea acelui pulmon va fi mai redus decât normal. Efortul expirator este mai mic decât normal într-un pulmon cu complianță ridicată.

Curba complianței pulmonare

Pentru înregistrarea grafică experimentală a complianței pulmonare se utilizează un pulmon extras din cavitatea toracică. Un astfel de pulmon arată ca un balon dezumflat. La o presiune transmurală egală cu 0, el conține doar volumul minimal de aer, foarte apropiat de zero. **Complianța pulmonară** poate fi redată grafic prin umflarea pulmonului cu aer și reprezentarea pe o grafică a diferenței de presiune pulmonară (ΔP) care induce o diferență de volum pulmonar (ΔV, fig. 5.7). Cu cât ΔV este mai mare pentru același ΔP, cu atât pulmonul este mai compliant. Curba presiune-volum este neliniară, complianța variind cu gradul distensiei pulmonare.

Scanned with OKEN Scanner

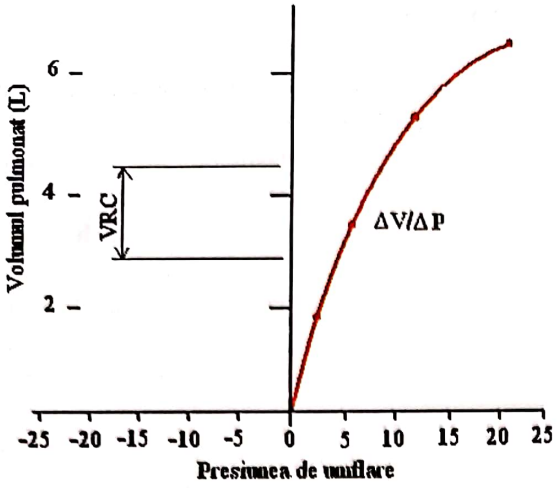


Figura 5.7. Curba complianței pulmonare. Pe abcisă (axa x) este reprezentată presiunea pulmonară, iar pe ordonată (axa y), volumul pulmonar. Grafica reprezintă evoluția diferenței de volum (ΔV) pulmonar obținută ca urmare a aplicării unei serii de presiuni de umflare (ΔP). Se constată scăderea complianței pulmonare pe măsura umflării pulmonilor cu aer. VRC = volumul respirator curent.

Complianța toracică

Cavitatea toracică este, de asemenea, compliantă. Structura cavității toracice este, însă, diferită de a pulmonilor, aceasta prezentând doar o flexibilitate moderată. La o presiunea transmurală egală cu 0, cavitatea toracică prezintă un volum de echilibru considerabil, comparativ cu un pulmon în aceleași condiții (volumul pulmonar de colaps). Pornindu-se de la acest volum de echilibru, curba complianței cavității toracice trebuie construită atât prin adăugarea cât și prin eliminarea unui volum de aer în cavitatea acesteia. Prin adăugarea unui volum de aer în cavitatea toracică peste volumul de echilibru rezultă o presiune de **retracție** pozitivă (peste valoarea presiunii atmosferice) a cavității toracice, conform căreia cavitatea toracică tinde să revină la volumul de echilibru prin *eliminarea* aerului adăugat (fig. 5.8, zona din dreapta a dreptei verticale). Prin eliminarea de aer din cavitatea toracică pornindu-se de la același volum de echilibru, în aceasta se formează presiuni de retracție negative, sub cele atmosferice. Aceste presiuni negative determină tendința de **reexpansiune** a cavității toracice și revenirea la volumul de echilibru prin *absorbția* de aer atmosferic (fig. 5.8, zona din stânga a dreptei verticale). Pe măsura extragerii aerului din cavitatea toracică, volumul acesteia se apropie de valoarea minimală, iar presiunea de expansiune devine tot mai negativă. Punctul în care presiunea asupra cavității toracice atinge valoarea de echilibru (0) corespunde cu valoarea volumului respirator curent. Se constată de asemenea ca valorile maxime ale raportului ΔV/ΔP se situează în zona VRC.

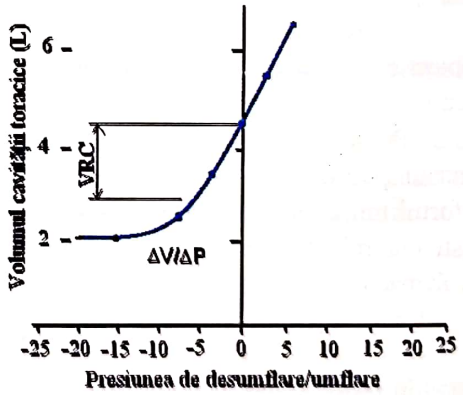


Figura 5.8. Reprezentarea grafică a evoluției diferențelor de volum (ΔV) ale cavității toracice obținute ca urmare a aplicării unei serii de presiuni de umflare (presiuni pozitive, zona din dreapta a figurii) și aspirare a aerului (presiuni negative, zona din stânga a figurii) (ΔP): curba complianței cavității toracice. VRC = volumul respirator curent.

Complianța combinată torace-pulmon: curba de relaxare

În condiții normale, în care pulmonii se află *in situ*, volumul pulmonilor este peste valoarea de echilibru. În aceleași condiții, volumul cavității toracice este sub valoarea de echilibru. Astfel, volumul de echilibru cavitate toracică – pulmoni se află la un punct în care tendința de deflație a pulmonilor este contrabalansată de tendința de expansiune a cavității toracice. Cu alte cuvinte, la volumul de echilibru

Scanned with OKEN Scanner

combinat pulmon – cavitate toracică, pulmonii sunt întinşi deasupra, iar cavitatea toracică este compresată sub valorile de echilibru. Acest volum de echilibru combinat corespunde cu CRF, moment în care muşchii respiratori sunt relaxaţi. La sfârşitul unei expiraţii eupneice, liniştite, presiunii de destindere (relaxare) a pulmonilor i se opune o presiune egală de expansiune a cavităţii toracice. Aceste forţe presionale sunt setate la –5 mmHg (subatmosferic), presiunea intrapleurală.

Principalele aspecte ale curbei de relaxare

În figura 5.9 sunt prezentate principalele aspecte ale curbei de relaxare a pulmonilor, corespunzătoare complianţei combinate torace – pulmoni. La sfârşitul unei expiraţii eupneice (punctul A pe grafică), presiunea de relaxare a pulmonilor (în roşu) şi cea a cavităţii toracice (în albastru) sunt egale, dar opuse. În acest punct, volumul pulmonar corespunde cu capacitatea reziduală funcţională (CRF). Pe măsură ce un nou volum de aer este inspirat, pulmonul este întins dezvoltând o presiune de contracţie. În acelaşi timp, cavitatea toracică este mai puţin comprimată, astfel că presiunea sa negativă de contracţie diminuă apropiindu-se de valoarea de echilibru. Volumul pulmonar crescând, la un moment dat cavitatea toracică atinge volumul de echilibru (presiune de relaxare 0, punctul B pe grafică), moment în care curba complianţei pulmonare şi a celei combinate se intersectează în punctul C. La acest volum pulmonar, întreaga presiune de relaxare a sistemului pulmon – cavitate toracică este cea a pulmonului, cavitatea toracică fiind la volumul de echilibru (punctul B), respectiv, volumul pe care l-ar avea dacă pulmonii nu ar fi în cavitate. Dacă un alt volum de aer este inhalat în continuare (punctul D), atât peretele toracic cât şi pulmonul sunt întinse dincolo de volumul de echilibru. Se observă că grafica complianţei combinate devine mai aplatizată (structurile ce o compun devin mai puţin compliante) în acest punct, deoarece atât pulmonul cât şi toracele tind să se contracte către volumele de echilibru, mai mici. Când aerul este eliminat din pulmoni şi volumul pulmonar scade sub punctul A apare o presiune de relaxare negativă atât pentru curba complianţei toracice cât şi pentru curba combinată pulmon-torace (punctul E). În acest punct, peretele toracic este compresat pe măsură ce noi volume de aer sunt expirate, iar presiunea negativă de relaxare devine tot mai negativă, reflectând tendinţa de expansiune a peretelui toracic către volumul de echilibru (către punctul B). La punctul E, pulmonii prezintă doar o mică presiune pozitivă de relaxare, ei fiind apropiaţi de volumul de echilibru (0) şi foarte slab tensionaţi.

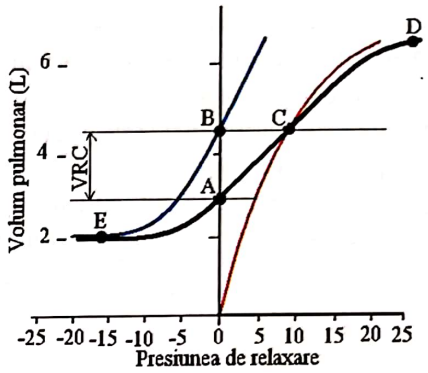


Figura 5.9. Curba de variaţie în funcţie de presiunea pulmonară a complianţei toracice (linia albastră), a complianţei pulmonare (linia roşie) şi a complianţei combinate pulmon-torace (linia groasă neagră).

Variaţiile complianţei pulmonare totale în funcţie de volumul respirator curent

În respiraţia eupneică, volumul respirator curent (VRC) oscilează între punctele A şi B (fig. 5.10). În inspiraţie, complianţa toracică se deplasează de la punctual A la punctual C, urmând o deplasare în sens opus în timpul expiraţiei. Dincolo de VRC, complianţa pulmonară totală (complianţa pulmonară combinată cu cea toracică) este mai mică decât complianţa separată a fiecărei componente. Aceasta se datorează faptului că pulmonii şi cavitatea toracică sunt, fizic, aranjate în serie (Hofman şi Meyer, 1996).

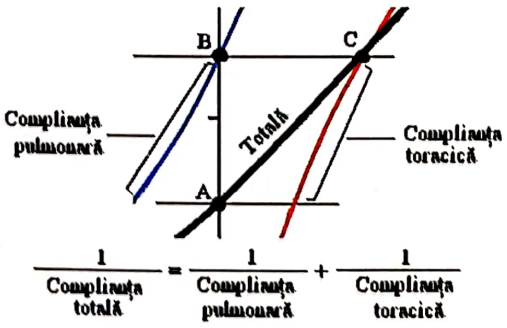


Figura 5.10. Complianţa pulmonară se însumează algebric cu complianţa toracică rezultând complianţa combinată. La volum respirator curent (între punctele A şi B), complianţa totală oscilează între punctele A şi C (detaliu din figura 5.9).

Scanned with OKEN Scanner

Variațiile complianței pulmonare totale cu specia și vârsta

Complianța variază doar puțin cu specia, majoritatea mamiferelor prezentând aceleași presiuni pleurale în timpul respirației liniștite. Complianța peretelui toracic este în general mai mică la animalele de talie mare, rigiditatea peretelui toracic la cal și vacă contrastând mult cu cea a rozătoarelor. Nou-născuții prezintă un perete toracic mai compliant și plămâni mai puțin complianți decât adulții. Complianța toracică ridicată la copilul nou-născut și la rozătoare face imposibilă menținerea pasivă a capacității funcționale reziduale, astfel că menținerea acesteia este asistată de contracția mușchilor respiratori. La speciile care se nasc cu o relativă stare de maturitate, cum ar fi mânzul, peretele toracic este suficient de rigid pentru menținerea pasivă a capacității reziduale funcționale (Cunningham, 1992).

Alți factori de variație ai complianței pulmonare totale

Complianța toracică variază de la individ la individ, în funcție de diametrul și forma cavității toracice. Deformări ale cavității toracice cum ar fi *scolioza* sau *cifoza* sunt însoțite de scăderea mobilității coastelor, ceea ce duce la scăderea complianței. De asemenea, în stările de *obezitate*, grăsimea abdominală împiedică aplatizarea diafragmei sau ascensiunea coastelor în inspirație. Poziția corpului poate modifica curba complianței cavității toracice ca afect al gravității: la un individ în stațiune, direcția de acțiune a forței gravitaționale asupra cavității toracice și asupra diafragmei diferă semnificativ față de poziția decubitală, modificând semnificativ curba complianței toracice.

SURFACTANTUL PULMONAR

Experiența lui Von Neergaard

În 1929, Von Neergaard a extras pulmoni din cavitatea abdominală de pisică pe care i-a umflat cu aer și apoi cu soluție salină înregistrând grafic curbele de variație a volumului pulmonar față de valorile presionale de relaxare (fig. 5.11). Von Neergaard a constatat că presiunea necesară pentru dezumflarea pulmonilor umpluți cu aer este aproape dublă față de presiunea necesară pentru dezumflarea acestora umpluți cu apă. Presiunea necesară pentru relaxarea unui pulmon umplut cu apă este mai mică decât în cazul umplerii cu aer datorită faptului că alveolele pulmonare sunt căptușite cu o peliculă fină de lichid cu proprietăți tensioactive (micșorează tensiunea superficială, TS). Această peliculă de lichid se numește **surfactant pulmonar** și este dizolvată, dispărând, în cazul umplerii pulmonilor cu apă.

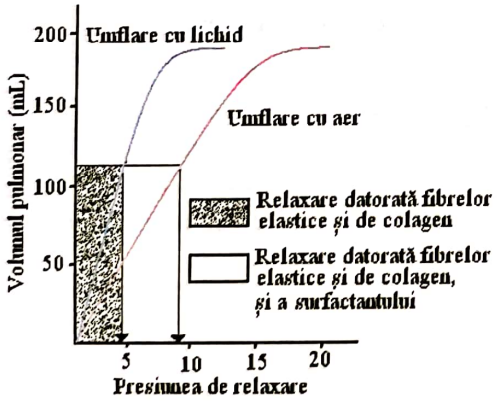


Figura 5.11. Experiența lui Von Neergaard. Umflarea pulmonilor cu aer necesită o presiune de relaxare mai redusă decât umflarea cu apă deoarece în cazul umflării cu aer alveolele pulmonare păstrează *surfactantul pulmonar*, filmul de lichid care le căptușește, cu proprietăți tensioactive, de scădere a presiunii de relaxare.

Compoziția și proprietățile fizice ale surfactantului pulmonar

Din punct de vedere chimic, surfactantul pulmonar este un complex lipoproteic ce conține 30% proteine și 70% lipide. Majoritatea lipidelor sunt fosfolipide, în principal *fosfatidilcolina* (lecitina) și *fosfatidilglicerolul*.

Scanned with OKEN Scanner

Moleculele de surfactant au o porţiune hidrofilă şi una hidrofobă. Porţiunea hidrofobă se orientează către suprafala filmului de lichid, venind în contact cu aerul alveolar. Extremitatea hidrofilă a moleculelor de surfactant se orientează către profunzimea filmului. Ele ocupă suprafaţa de contact a moleculelor de apă cu aerul scăzând forţa de atracţie dintre moleculele de apă şi, în felul acesta, TS. Substanţele care au proprietatea de scădere a TS se numesc **surfactanţi**.

Surfactantul este produs de celulele alveolare de tip II, aceleaşi celule recirculând moleculele secretate. Eliberarea din celulele secretoare este intensificată de stimularea β-adrenergică şi de distensia alveolară. Surfactantul se formează şi este eliberat pe suprafaţa alveolelor şi a traheii în ultima parte a vieţii intrauterine, apariţia lui fiind corelată cu creşterea nivelului plasmatic al cortizolului. Fătarea prematură poate predispune la tulburări respiratorii datorită absenţei surfactantului. Maturarea surfactantului poate fi grăbită prin administrarea de glucocorticoizi.

În figura 5.12 sunt prezentate variaţiile grafice ale tensiunii superficiale ale suprafeţei unui extract pulmonar, ale unui detergent şi ale apei în funcţie de variaţiile suprafeţei de contact cu aerul. Se constată că în cazul apei şi a soluţiei de detergent, creşterea suprafeţei de contact cu aerul nu este urmată de modificări ale valorilor TS. În cazul extractului de pulmon se constată variaţii ale TS în funcţie de variaţiile de mărime ale suprafeţei de contact ale lichidului cu aerul.

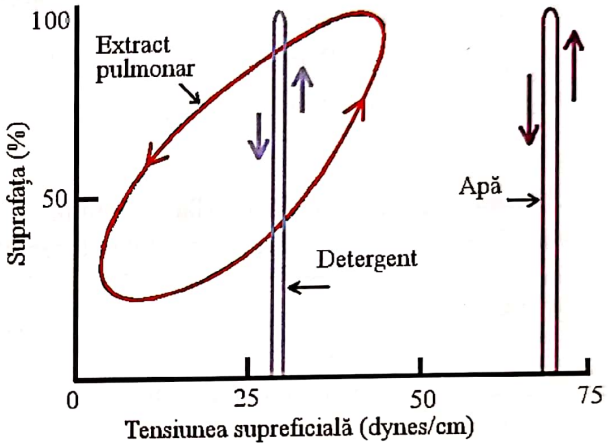


Figura 5.12. Efectul variaţiilor de mărime ale suprafeţei asupra tensiunii superficiale a extractului de pulmon, a apei şi a unei soluţii de detergent. În cazul apei şi al soluţiei de detergent, tensiunea superficială nu variază cu mărimea suprafeţei. Tensiunea superficială a extractului pulmonar scade cu scăderea suprafeţei deoarece moleculele de surfactant ocupă un procent mai mare din suprafaţa lichidului (după Cunningham, J.C., 1992)

În inspiraţie, suprafaţa alveolară creşte astfel că moleculele de surfactant sunt mai rare, iar cele de apă mai dese la suprafaţa alveolei, acestea din urmă crescând TS. **În expiraţie**, pe măsura reducerii razei alveolei pulmonare, moleculele de surfactant devin mai dese pe aceeaşi suprafaţă şi în consecinţă mai eficiente în reducerea TS. Valorile TS ale filmului de lichid alveolar ating o valoare de circa 50 dyne/cm la sfârşitul inspiraţiei şi circa 5 dyne/cm la sfârşitul expiraţiei.

Rolurile surfactantului pulmonar

Surfactantul pulmonar îndeplineşte următoarele roluri:

– contribuie la *stabilitatea alveolelor*. Presupunând o TS alveolară egală pentru toate alveolale, de exemplu 50 dyne/cm, poate fi calculată presiunea (P) de colapsare (deflaţie sau dezumflare) pentru alveole cu diferite raze (r), folosind ecuaţia lui LaPlace:

$$P = 2TS/r \qquad (5.3)$$

Pentru simplificarea calculelor au fost considerate două variante de alveole pulmonare: o alveolă A cu raza egală cu unitatea (r = 1) şi o alveolă B cu raza dublă (r = 2, fig. 5.13). Din calculele efectuate în figura 5.13 stânga rezultă o presiune P = 100 unităţi în alveola A şi o presiune P = 50 unităţi în alveola B. Întrucât alveolele pulmonare sunt interconectate prin intermediul căilor aeriene, presiunea mai ridicată a alveolei A va determina descărcarea conţinutului de aer din această alveolă în alveola B. Astfel, raza alveolei A va scădea progresiv prin deflaţie, iar raza alveolei B va creşte prin inflaţie. Conform legii lui LaPlace, presiunea în alveola A va creşte progresiv, prin scăderea razei, iar presiunea în alveola B va scădea progresiv, prin creşterea razei. Implicaţiile asupra pulmonilor în ansamblu constau în faptul că alveolele cu rază mică îşi vor

Scanned with OKEN Scanner

descărca aerul în alveolele cu rază mare. În scurt timp, majoritatea aerului pulmonar va fi conținut de alveolele cu raza mai mare, iar cele cu rază mai mică vor colapsa. Aceast fapt conduce la reducerea suprafeței de schimb gazos.

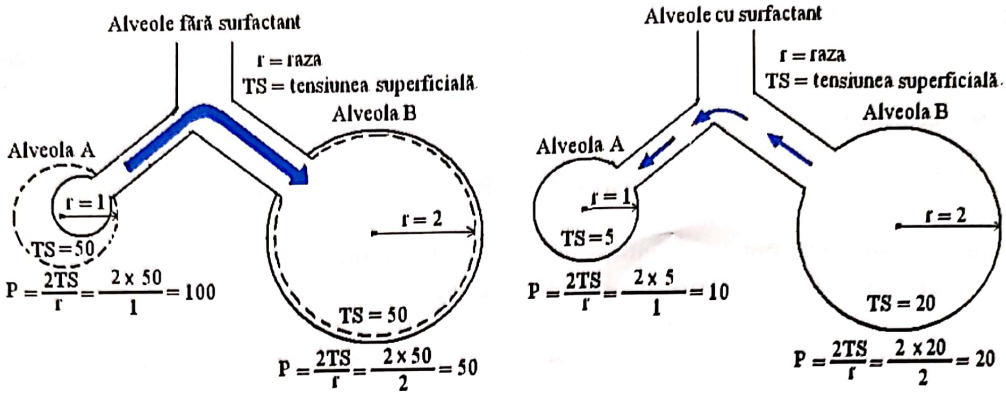


Figura 5.13. Rolul surfactantului pulmonar în stabilitatea alveolelor pulmonare. Stânga: absența surfactantului pulmonar duce la creșterea presiunii de deflație (P) în alveola A (cu r =1), ceea ce are ca efect descărcarea aerului acesteia în alveola B (cu r = 2), micșorarea volumului și, eventual, colapsul alveolei A. Dreapta: prezența surfactantului duce la scăderea TS în alveola A (cu r = 1) sub valoarea TS din alveola B (cu r = 2), ceea ce are ca efect scăderea presiunii (P) de deflație a alveolei A sub nivelul celei a alveolei B, descărcarea de aer din alveola B în alveola A, creșterea volumului alveolei A și stabilizarea acesteia (original).

Proprietatea funcțională a surfactantului pulmonar, de scădere a TS în alveolele cu rază mică și creștere a TS în alveolele cu rază mare, previne descărcarea conținutului de aer din alveolele mici în alveolele mari, conform datelor din figura 5.13 dreapta. În alveola A (cu r = 1), TS este de 5 dyne/cm, iar în alveola B (cu r = 2), TS = 20. Conform calculelor, rezultă o presiune de deflație de 10 unități în alveola A și 20 unități în alveola B, ducând la descărcarea unui volum de aer din alveola B în alveola A, ceea ce evident contribuie la menținerea formei și a volumului alveolei A, cu raza mai mică;

– *previne atelectazia* pulmonară la sfârșitul expirației, tensiunea superficială fiind mică în alveolele cu rază mică. Dacă alveolele ar fi căptușite cu un film de apă sau plasmă, presiunea transpulmonară de repaus de 5 cm H_2O subatmosferic (–5 cmH_2O) nu ar fi suficientă pentru a menține umflate alveolele, iar acestea ar conflua;

– *reduce presiunea de deschidere* sau umflare în alveolele colapsate sau mici, scăzând efortul muscular respirator. Instabilitatea alveolară nu are ca efect doar golirea conținutului de aer al acestor alveole în alveolae mai mari. Aceste alveole colapsate sau cu raza foarte mică necesită o presiune de deschidere mult mai mare pentru a fi umflate. Astfel, aerul inspirat va fi direcționat către alveolele cu raza mai mare (fig. 5.14 stânga, alveola B), deoarece presiunea de umflare a acestor alveole este mai redusă decât cea necesară pentru umflarea alveolelor colapsate sau cu raza foarte mică (alveola A). În consecință, dacă alveolele au o TS constantă, este puțin probabil ca mușchii respiratori să dezvolte o forță (presiune) suficient de mare pentru a deschide alveolele cu rază foarte mică, datorită presiunii lor de deschidere foarte mari. Dacă alveolele colapsează în expirație, va fi foarte dificil să fie reumflate în următoarea inspirație datorită presiunii de deschidere mari asociate razei lor mici. Prezența surfactantului pulmonar face ca în expirație presiunea de umflare să scadă în alveolele cu rază foarte mică (fig. 5.14 dreapta, alveola A) sub nivelul celei din alveolele cu raza mare (alveola B). În consecință, la următoarea inspirație, aerul pătrunde mai ușor în alveolele cu raza mică (alveola A), asigurându-se astfel umplerea uniformă a tuturor alveolelor.

– *păstrează alveolele „uscate"*, prin faptul că menține lichidul în straturile alveolare profunde;

– *favorizează umplerea uniformă a tuturor alveolelor*, indiferent de raza lor, contribuind și prin aceasta la scăderea efortului inspirator. Prin creșterea TS la sfârșitul inspirației, surfactantul pulmonar contribuie la *relaxarea pulmonară*. Surfactantul pulmonar contribuie în procent de 50% la realizarea complianței pulmonare (restul de 50% fiind asigurat de elasticitatea tisulară).

Scanned with OKEN Scanner

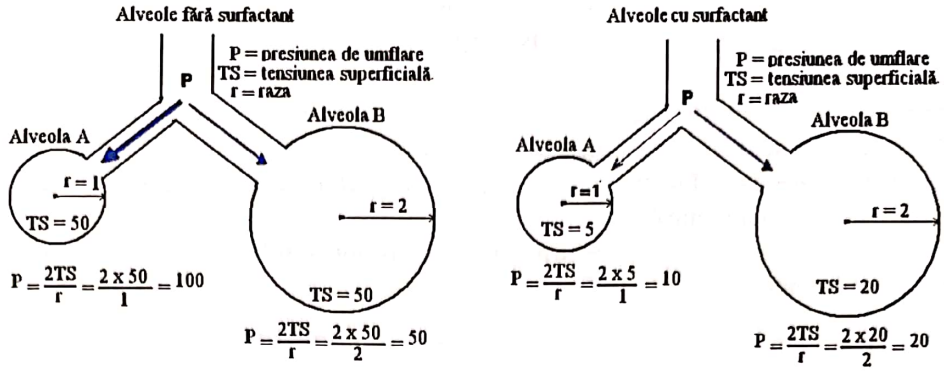


Figura 5.14. Efectul surfactantului pulmonar asupra presiunii de deschidere alveolare. Stânga: în cazul alveolelor fără surfactant, presiunea de deschidere este mult mai mare în alveolele cu rază mică (alveola A) decât în alveolele cu raza mare (alveola B). Dreapta: prezența surfactantului pulmonar scade presiunea de deschidere în alveolele cu raza mică, facilitând umplerea uniformă cu aer a tuturor alveolelor indiferent de raza acestora (original).

Histereza pulmonară

Experiența lui Von Neergaard demonstrează că presiunea necesară umflării unui pulmon cu aer este mai mică decât presiunea necesară umflării cu apă. Pe de altă parte, deflația (dezumflarea) pulmonului nu urmează aceeași curbă presiune-volum cu cea din timpul umflării: în timpul dezumflării este necesară o presiune mai redusă pentru menținerea aceluiași volum pulmonar (fig. 5.15). Această diferență între presiunea în timpul inflației și cea a deflației (respectiv, între proprietățile de elasticitate ale pulmonului în timpul inflației și al deflației) este numită **histereză presiune-volum**. Histereza pulmonară se datorează surfactantului pulmonar, fiind absentă în cazul umflării cu soluție salină. Histereza pulmonară este mai ridicată la fetus, până la efectuarea primului ciclu respirator, cât timp pulmonul este lipsit total de aer. În timpul respirației eupneice, umflarea pulmonilor începe de la capacitatea reziduală funcțională (aproximativ 40–45% din CPT). Aceasta duce la o histereză pulmonară mică deoarece alveolele fiind deja deschise, presiunea de deschidere a acestora este nulă.

REZISTENȚA PULMONARĂ

Forța de fricțiune între moleculele de aer și cele ale peretelui căilor respiratorii, între suprafețele pleurelor parietală și viscerală precum și între țesuturile cavității toracice constituie *rezistență pulmonară*. Ea se opune trecerii aerului. Rezistența căilor respiratorii poate fi calculată matematic cu ajutorul a două relații : *legea lui Ohm* și *legea lui Poisseuille*.

Conform legii lui Ohm, rezistența pulmonară (R) este egală cu raportul dintre diferența de presiune între două puncte ale căilor respiratorii ($P_1 - P_2 = \Delta P$) și debitul respirator ($\dot{V}$) :

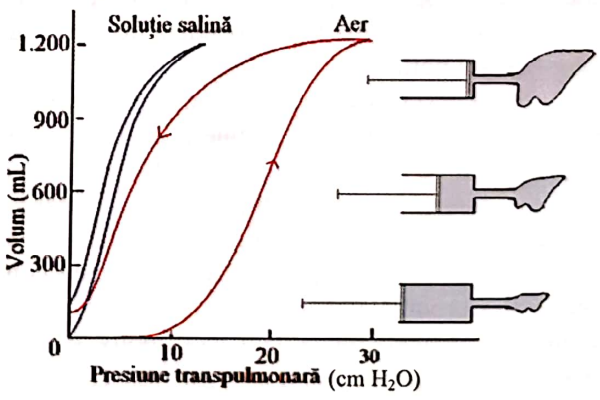


Figura 5.15. Histereza pulmonară : diferențele între proprietățile de elasticitate ale pulmonilor în timpul umflării și al dezumflării. Pe abcisă este prezentată presiunea transpulmonară, iar pe ordonată volumul pulmonar. În cazul umflării cu aer, curbele de inflație și deflație sunt separate, ceea ce constituie histereza pulmonară. În cazul umflării cu soluție salină, histereza dispare (după Cunningham J.G., 1992, modificat).

Scanned with OKEN Scanner

$$R = \frac{\Delta P}{\dot{V}} \quad (5.4)$$

Pentru măsurarea rezistenţei întregului arbore respirator, debitul de aer se determină cu ajutorul unui *spirometru*. ΔP este diferenţa dintre presiunea atmosferică şi presiunea alveolară. Presiunea alveolară se măsoară indirect, prin plasarea subiectului într-un *pletismograf* (instrument care măsoară variaţiile de presiune dintr-o cavitate plină cu lichid).

Conform *legii lui Poiseuille* adaptată pentru curgerea gazelor în tuburi cilindrice, rezistenţa la curgere (R) se calculează după formula:

$$R = \frac{8nl}{\pi r^4} \quad (5.5)$$

unde n este coeficientul de vâscozitate, iar l şi r sunt lungimea şi, respectiv, raza tubului.

Analiza combinată a celor două relaţii, legea lui Ohm şi legea lui Poiseuille arată că ΔP este direct proporţional cu rezistenţa (R) şi debitul de aer ($\dot{V}$) :

$$\frac{\Delta P}{\dot{V}} = \frac{8nl}{\pi r^4} \quad (5.6)$$

Din această relaţie poate fi extrasă variaţia debitului respirator, $\dot{V}$:

$$\dot{V} = \Delta P \pi r^4 / 8nl \quad (5.7)$$

Din analiza relaţiei 5.7 rezultă că la o creştere a lungimii tubului, de exemplu, de 2 ori, ΔP trebuie să crească tot de 2 ori pentru a menţine $\dot{V}$ constant. În schimb, pentru o reducere la jumătate a razei tubului, presiunea trebuie să crească de 16 ori pentru menţinerea constantă a debitului de aer :

Cum s-a mai arătat (tabelul 5.1) rezistenţa pulmonară ocupă 30–35% din efortul respirator şi este repartizată 20% în ţesuturi şi 80% în căile respiratorii. În căile respiratorii, rezistenţa pulmonară este inegal repartizată pe lungimea arborelui respirator (vezi mai jos).

Legea lui Poisseuille se referă doar la tuburi cu suprafaţa perfect netedă şi perfect cilindrice, rigide şi neramificate, în care curgerea aerului este laminară. Căile respiratorii, însă, sunt tuburi ramificate, flexibile, imperfecte ca diametru şi suprafaţă, în care curgerea poate fi laminară, dar şi turbulentă. În astfel de tuburi, ΔP creşte cu pătratul debitului pulmonar : $\Delta P = R \times \dot{V}^2$.

Repartizarea rezistenţei pulmonare de-a lungul căilor respiratorii

În timpul repausului, cavitatea nazală, faringele şi laringele, care umezesc şi încălzesc aerul, realizează aproximativ 50% din rezistenţa pulmonară. Restul rezistenţei pulmonare este oferit de căile respiratorii, de la laringe la ductele alveolare. Rezistenţa nazală poate fi micşorată în timpul efortului prin dilatarea nărilor şi vasoconstricţie în mucoasa nazală. Când debitul respirator creşte sau când cavitatea nazală este obturată, unele specii respiră pe gură pentru a ocoli rezistenţa nazală crescută. Calul, o specie cu respiraţie obligatoriu nazală, este în exclusivitate dependent de scăderea rezistenţei la fricţiune pentru menţinerea efortului respirator la nivel normal.

Traheea şi bronhiile mari oferă o rezistenţă scăzută la trecerea aerului. Cea mai ridicată rezistenţă opun bronhiolele mijlocii, între ordinele de ramificaţie 4–8 (fig. 5.16). Rezistenţa mai crescută a bronhiilor mijlocii faţă de bronhiile mari se datorează relaţiilor complexe dintre viteza aerului, suprafaţa totală de secţiune, lungimea şi diametrul căilor respiratorii şi frecvenţa de ramificaţie. Deşi diametrul căilor aeriene scade spre periferia arborelui respirator, rezistenţa nu creşte, ci scade datorită creşterii suprafeţei totale de secţiune a arborelui respirator, suprafaţă care conduce la scăderea vitezei de curgere a aerului. Creşterea rezistenţei bronhiolelor şi a celorlalte căi respiratorii mici este dificil de detectat datorită contribuţiei lor reduse la rezistenţa totală. Din acest motiv, căile respiratorii distale sunt numite şi „căi silenţioase": ele pot avea o rezistenţă crescută (patologic) fără să afecteze semnificativ rezistenţa totală.

Scanned with OKEN Scanner

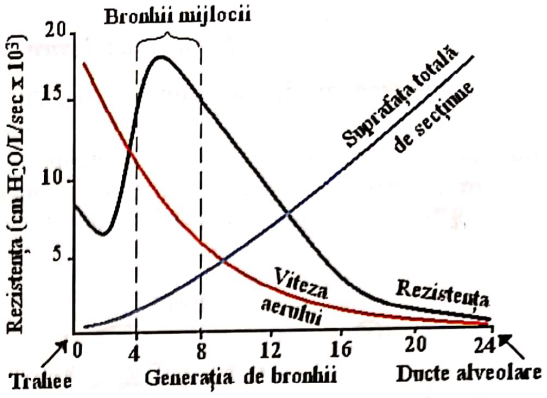


Figura 5.16. Distribuirea rezistenței respiratorii în arborele traheobronhic (curba în negru): rezistența la trecerea aerului este redusă în trahee și bronhiile mari, maximă în bronhiile mijlocii (generațiile 4–8), scăzând apoi către periferia arborelui respirator, devenind minimă în ductele alveolare. În schimb, suprafața de secțiune totală crește progresiv, iar viteza aerului scade progresiv.

Ca rezultat al sistemului de ramificare de tip dicotomic, suprafața secțiunii totale a arborelui traheobronhic crește puțin între trahee și primele patru generații de bronhii și foarte mult spre periferia arborelui bronhic. În consecință, viteza aerului diminuă progresiv de la trahee spre bronhiole.

Datorită sistemului de ramificație dicotomic al arborelui traheobronhic, căile respiratorii cu diametru peste 2–5 mm contribuie cu peste 80% la realizarea rezistenței pulmonare în timp ce bronhiolele, cu sub 20%. Din totalul rezistenței pulmonare, 80% este realizat de căile respiratorii și 20% de vâscozitatea țesuturilor.

Factori de influență ai rezistenței căilor respiratorii pulmonare

Rezistența căilor respiratorii pulmonare este afectată de factori fiziologici și factori fizici. Factorii fiziologici modifică rezistența la curgere a aerului prin ac-țiunea asupra tonusului muscular sau asupra secreției de mucus. Factorii fizici acționează asupra calibrului căilor respiratorii prin tracțiune radială sau prin modificarea presiunii transmurale, fiind asociați de regulă cu ciclul respirator.

Factori fiziologici care afectează rezistența căilor respiratorii

Sistemul nervos vegetativ inervează musculatura netedă și glandele secretoare de la trahee la ductele alveolare. Musculatura netedă este prezentă în structura întregului arbore respirator: în trahee, țesutul muscular leagă extremitățile cartilajelor traheale, în bronhii, musculatura netedă leagă fragmentele cartilaginoase, iar în bronhiole, înconjoară în întregime peretele acestora.

Fibre parasimpatice colinergice (eliberatoare de acetilcolină ca mediator chimic) ale vagului **stimulează contracția** musculaturii netede a căilor respiratorii și **secreția** de mucus glandular. Astfel, stimularea parasimpaticului duce la micșorarea lumenului căilor respiratorii (în special al bronhiilor) și, consecutiv, la creșterea rezistenței respiratorii. La animalele normale, există un tonus parasimpatic al musculaturii netede respiratorii, tonus care poate fi abolit prin secționarea vagului sau prin administrarea de *atropină*, un *antagonist receptor muscarinic*.

Inhalarea de *substanțe iritante*, cum ar fi praful sau fumul, determină *reflexul de bronhoconstricție* prin stimularea receptorilor iritanți traheobronhici.

Fibrele simpatice (în special cele care se adresează receptorilor adrenergici β_2) determină **relaxarea** musculaturii netede și **inhibă secreția** de mucus. Astfel, stimularea simpaticului tinde să scadă rezistența căilor respiratorii la curgerea aerului. Deși pulmonii și căile respiratorii sunt bine dotați cu receptori adrenergici (în special receptori β_2), există o mare variabilitate de specie privind inervația simpatică pulmonară. Astfel, inervația simpatică pare că lipsește la porc, oaie, capră, vacă și cal, dar este prezentă la câine și pisică (Cunningham, 1992).

Eliberarea de *histamină* și *leucotriene* precum și a altor *mediatori inflamatori* poate determina contracția musculaturii căilor respiratorii. Scăderea locală a *concentrației* CO_2 poate determina bronhoconstricție, în timp ce creșterea concentrației CO_2 poate determina bronhodilatație.

Scanned with OKEN Scanner

Factori fizici care afectează rezistența căilor respiratorii

Căile respiratorii mici cum ar fi bronhiolele sunt lipsite de cartilaj structural. Ele se află în interacțiune mecanică cu septul conjunctiv alveolar. Tensiunea asupra pereților acestor căi se modifică în funcție de tracțiunile exercitate de septul alveolar în conjurător. În inspirație, dilatarea pulmonilor determină dilatarea acestor căi prin *tracțiunea radială* exercitată asupra pereților lor de către țesutul conjunctiv înconjurător (fig. 5.17). Astfel, rezistența căilor respiratorii la trecerea aerului scade în inspirație și crește în expirație.

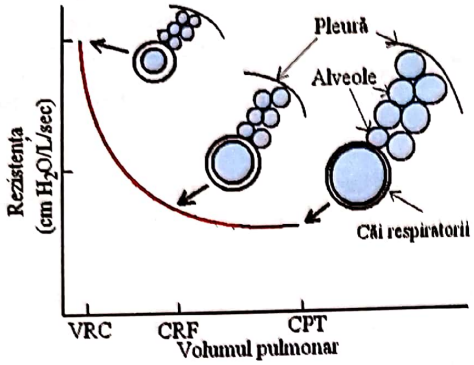


Figura 5.17. Efectul variațiilor de volum pulmonar asupra rezistenței căilor respiratorii. Căile respiratorii sunt reprezentate prin cercuri mari de care sunt atașate alveolele pulmonare. Pe măsură ce volumul pulmonar crește, septurile alveolare sunt mai întinse dilatând căile respiratorii și micșorând rezistența acestora. VR, volum rezidual; CRF, capacitate reziduală funcțională; CPT, capacitate pulmonară totală (original).

În plus, căile respiratorii membranoase fiind distensibile și colapsabile, diametrul lor este influențat și de *presiunea transmurală*. În inspirație, presiunea intra-pleurală devine tot mai subatmosferică, ducând la creșterea presiunii transmurale, cu efect de creștere a lumenului căilor respiratorii. În expirație, în special expirația forțată, presiunea transmurală scade, lumenul căilor respiratorii scade, iar rezistența la curgerea aerului crește.

Astfel, în inspirație, tracțiunea radială și presiunea transmurală cresc, determinând creșterea în diametru a căilor respiratorii și reducerea rezistenței la frecare a aerului. În expirație, fenomenul se desfășoară în sens invers.

INERȚIA PULMONARĂ

Forța de inerție (Fi) este direct proporțională cu masa țesuturilor implicate în mișcare, masa aerului inspirat (M) și accelerația sau rata de modificare a debitului respirator ($\ddot{V}$) :

$$Fi = M \times \ddot{V} \quad (5.8)$$

Pulmonii și cavitatea toracică au masă ridicată, dar accelerație redusă, astfel că inerția acestora este redusă. Aerul care pătrunde în pulmoni are o accelerație ridicată, dar masa este redusă, astfel că inerția aerului este, de asemenea, redusă.

Pentru ca respirația să se desfășoare normal, trebuie ca forța de contracție a mușchilor inspiratori (Fa) să fie mai mare decât forța de elastanță (1/C), rezistența (Fr) și inerția (Fi) :

$$Fa > 1/C + Fr + Fi \quad (5.9)$$

În mecanica pulmonară, Fa se măsoară obișnuit ca presiune (ΔPpl) deoarece, spre deosebire de forță, ea acționează în mai multe direcții în momentul expansiunii peretelui toracic. Astfel, formula 5.9. devine :

$$\Delta Ppl > \Delta V/ C + R\dot{V} + M\ddot{V} \quad (5.10)$$

VENTILAȚIA PULMONARĂ

Ventilația pulmonară este procesul de înlocuire a aerului din pulmoni cu aer proaspăt prin alternarea fazelor de inspirație și expirație pulmonară. În acest proces, volumul de aer inspirat ($\dot{V}$ i) este egal cu volumul de aer expirat ($\dot{V}$ e):

Scanned with OKEN Scanner

$$\dot{V}i = \dot{V}e \quad (5.11)$$

Scopul ventilației pulmonare este aprovizionarea cu O_2 și eliminarea CO_2 din alveolele pulmonare. În timpul unui ciclu respirator, nu tot aerul din alveole este înlocuit cu aer proaspăt (spre deosebire de păsări, la care într-un ciclu respirator complet, întreaga cantitate de aer din pulmoni este înlocuită). Procentul de aer alveolar înlocuit cu aer atmosferic proaspăt la fiecare inspirație se numește *coeficient de ventilație*. Coeficientul de ventilație depinde mai mult de amplitudinea mișcărilor respiratorii și mai puțin de frecvența acestora.

MECANISMUL VENTILAȚIEI PULMONARE: CICLUL RESPIRATOR

Actul reflex al respirației pulmonare cuprinde două faze **inspirația** și **expirația**. O inspirație împreună cu expirația care îi urmează alcătuiesc *ciclul respirator*. Expirația este ceva mai lungă decât inspirația incluzând deseori și o scurtă pauză la sfârșit.

Inspirația este inițiată de contracția mușchilor inspiratori. Contracția acestor mușchi determină creșterea volumului cavității toracice și al pulmonilor, structuri aflate în legătură prin membranele pleurale. Pe măsură ce pulmonii se dilată și volumul lor crește, presiunea intrapleurală (Ppl) scade sub valoarea presiunii atmosferice (presiunea barometrică, PB, fig. 5.18). În consecință, aerul pătrunde în pulmoni prin curgere liberă până când presiunea alveolară (PA) este egală cu presiunea barometrică (PB): PA = PB, moment care marchează sfârșitul inspirației. Volumul de aer inspirat pentru egalizarea PA cu PB reprezintă *volumul respirator curent* (vezi subcapitolul *Volume și capacități pulmonare*). La sfârșitul inspirației, Ppl are valorile cele mai negative comparativ cu celelalte valori de pe parcursul ciclului respirator. Cu toate acestea,

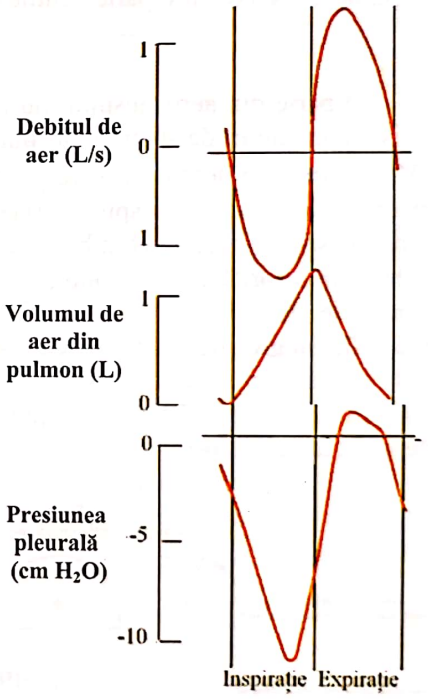


Figura 5.18. Debitul de aer, volumul pulmonar și presiunea pleurală în inspirație și în expirație. În inspirație, presiunea pleurală scade pe măsură ce cavitatea toracică se mărește în volum, debitul respirator crește, iar volumul de aer din pulmon crește de asemenea. La sfârșitul inspirației, debitul de aer revine la zero, iar presiunea pleurală crește ușor. În expirație, presiunea pleurală crește pe măsură ce cavitatea toracică scade în volum, debitul de aer crește atingând un vârf după care scade din nou, iar volumul de aer din pulmon scade. Linia punctată reprezintă presiunea pleurală necesară învingerii elasticității pulmonare (presiune proporțională cu volumul pulmonar). Zona hașurată reprezintă presiunea pleurală necesară învingerii rezistenței la fricțiune a căilor respiratorii. Vârfurile presiunii pleurale în inspirație și în expirație corespund cu vârfurile debitului de aer (după Cunningham, J.G., *Textbook of veterinary physiology*, 1992).

în pulmon nu mai pătrunde aer deoarece PA = PB.

Pentru inițierea expirației, mușchii inspiratori se relaxează, cavitatea toracică se micșorează în volum, iar țesutul pulmonar se contractă, Ppl devenind mai puțin negativă. Odată cu contracția (mai corect, retracția) fibrelor elastice pulmonare, volumul alveolar scade, iar PA crește la valori peste PB. Astfel, aerul existent în pulmoni este eliminat din aceștia până când PA este din nou egală cu PB, moment care marchează sfârșitul expirației.

Numărul de cicluri respiratorii pe unitatea de timp (un minut, obișnuit) constituie *frecvența respiratorie* (tabelul 5.2). Produsul dintre volumul respirator curent și frecvența respiratorie constituie *debitul respirator*.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 5.2

Valorile unor variabile respiratorii la diferite specii de animale de laborator (după Reece, W.O., 1996)

Specia	Frecvența respiratorie (respirații/min)	Volumul respirator curent (mL)	Debitul respirator (L/min)
Câine	18	320,0	5,2
Pisică	25	12,4	0,32
Șobolan	85	1,5	0,10
Șoarece	163	0,15	0,023
Cobai	90	1,8	0,16
Iepure	46	21,0	1,07
Hamster	75	0,83	0,054
Maimuță *Rhesus*	40	21,0	0,86
Broască țestoasă	3,7	14,0	0,05

DEBITUL RESPIRATOR. SPAȚIUL MORT PULMONAR

Debitul respirator sau **minut-volumul respirator** ($\dot{V}r$) este volumul de aer respirat per minut, calculat ca produsul dintre volumul respirator curent (VRC) și numărul de respirații per minut (frecvența respiratorie, f, tabelul 5.2):

$$\dot{V}r = VRC \times f \qquad (5.12)$$

Din volumul total de aer respirat per minut (minut-volumul respirator), o parte ventilează căile respiratorii ($\dot{V}D$), iar o parte ventilează alveolele pulmonare ($\dot{V}A$). Astfel:

$$\dot{V}r = \dot{V}D + \dot{V}A \qquad (5.13)$$

O parte din aerul inspirat nu participă la schimburile respiratorii, constituind spațiul mort pulmonar. Există două tipuri de spațiu mort pulmonar: spațiul mort anatomic și spațiul mort fiziologic. Volumul de aer ($\dot{V}D$) care ventilează căile respiratorii de la orificiile nazale până la bronhiolele terminale (respectiv, începutul bronhiolelor respiratorii) constituie **spațiul mort anatomic**. Există, însă, și alveole pulmonare prin care nu se realizează schimburi de gaze, și anume cele neperfuzate sau slab perfuzate cu sânge capilar pulmonar datorită unor embolii, vasoconstricții precapilare etc. Volumul de aer conținut în aceste alveole constituie *spațiul mort alveolar*. Suma spațiului mort anatomic cu spațiul mort alveolar reprezintă **spațiul mort fiziologic** (fig. 5.19). Spațiul mort anatomic poate fi estimat prin transformarea greutății corporale a individului, exprimate în kg, în unități de volum (mL) : un individ cu greutatea de 70 kg are un spațiu mort anatomic de circa 150 mL. Spațiul mort alveolar este constituit de volumul alveolelor slab perfuzate sau neperfuzate cu sânge.

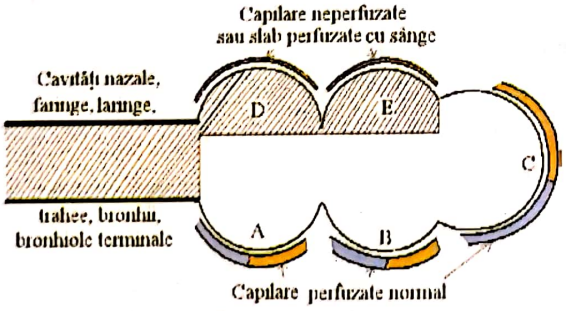


Figura 5.19. Spațiul mort fiziologic (zonele haşurate): spațiul mort anatomic, reprezentat de volumul de aer adăpostit în căile respiratorii, plus spațiul mort alveolar, reprezentat de volumul de aer adăpostit în alveolele neperfuzate cu sânge: A, B, C – alveole care participă la schimburile respiratorii; D, E – alveole care nu participă la schimburile respiratorii (original).

DISTRIBUIREA VENTILAȚIEI PULMONARE PE SUPRAFAȚA DE SCHIMB GAZOS ALVEOLAR

Repartizarea ventilației pulmonare pe suprafața de schimb gazos alveolar este dependentă de proprietățile mecanice locale ale pulmonului și de variațiile regionale de presiune pleurală.

Scanned with OKEN Scanner

Desfăşurarea optimă a schimburilor gazoase pulmonare implică prezenţa simultană în alveole a sângelui şi aerului. Schimburile gazoase nu pot avea loc dacă alveola primeşte sânge, dar nu primeşte aer, sau invers. Ideal ar fi ca în toate regiunile pulmonare ventilaţia să se desfăşoare la parametri optimi. În realitate însă, proprietăţile mecanice ale pulmonilor afectează distribuirea ventilaţiei pe suprafaţa de schimb gazos. În fig. 5.20, cu A este notată o zonă sănătoasă de pulmon, cu complianţă normală şi căi respiratorii normale, B reprezintă o zonă de pneumonie interstiţială, în care complianţa este scăzută, dar căile respiratorii sunt normale, iar C prezintă complianţă normală dar căi respiratorii parţial obturate. Prin aplicarea aceleaşi depresiuni pleurale, zonele A şi C se umplu la acelaşi volum, având aceeaşi complianţă, dar zona C se umple mai lent datorită obstrucţiei căilor respiratorii. Zona B se umple rapid dar, datorită complianţei reduse, realizează un volum mai redus decât zonele A şi C. În caz de ventilaţie rapidă, volumul de aer din zona C este mai mic, necesitând un timp mai lung de umplere. Regiunea C prezintă o constantă de timp (produsul dintre rezistenţa şi complianţa pulmonară) mai lungă. Modelele de mai sus arată că distribuirea ventilaţiei în pulmon este afectată de complianţa pulmonară locală, rezistenţa opusă de căile respiratorii trecerii aerului şi de frecvenţa respiratorie. Un grad redus de obstrucţie a căilor respiratorii, care la animalul în repaus nu determină semne de dificultate respiratorie, poate duce la hipoxie, în timpul efortului.

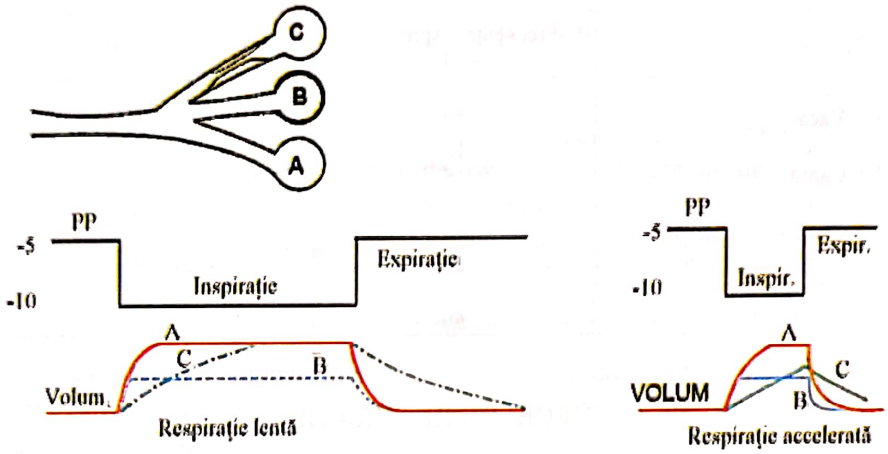


Figura 5.20. Efectele proprietăţilor mecanice ale pulmonilor asupra rezistenţei căilor respiratorii în respiraţie lentă şi respiraţie accelerată: A – alveolă normală; B – alveolă cu complianţă redusă; C – alveolă cu rezistenţă ridicată datorită canalului alveolar parţial obturat; PP – presiune pleurală în cm H_2O (Cunningham, J.G., *Textbook of veterinary physiology*, 1992).

Presiunea interpleurală are valori mai mici (mai subatmosferice) în zonele dorsale ale toracelui decât în cele ventrale. În consecinţă, pulmonul este mai destins, deci mai puţin compliant, dorsal decât ventral. În timpul inspiraţiei, aerul pătrunde de preferinţă în zonele mai compliante, ducând la crearea unui gradient vertical al ventilaţiei. Distensia relativă a diferitelor regiuni ale pulmonului este doar unul din factorii care afectează distribuirea ventilaţiei pulmonare. Contracţia diferitelor grupuri musculare, creşterea frecvenţei respiratorii, proprietăţile mecanice locale ale pulmonilor şi toracelui influenţează, de asemenea, distribuirea ventilaţiei. Distribuţia ventilaţiei este mai neuniformă la animalul în decubit, în special dorsal sau lateral, datorită reducerii volumului pulmonar şi a modificării gradientului presional.

VENTILAŢIA COLATERALĂ ŞI INTERDEPENDENŢA

Ventilaţia colaterală este mişcarea aerului între regiuni pulmonare adiacente, prin căi altele decât arborele traheobronhic. Cel mai probabil, această mişcare se efectuează prin *anastomoze bronhiolare*. Se întâlneşte la câine şi, în grad redus, la cal şi oaie. Ventilaţia colaterală lipseşte la porc şi vacă datorită faptului că la aceste specii lobulii pulmonari sunt separaţi complet prin ţesut conjunctiv. Ventilaţia colaterală facilitează compensarea schimburilor gazoase în caz de obstrucţie a căilor respiratorii.

Interdependenţa este interacţiunea mecanică între zonele pulmonare adiacente sau între pulmon şi peretele toracic. Dacă o zonă pulmonară întârzie mişcarea faţă de regiunile adiacente, tracţiunea efectuată de regiunile adiacente tinde să sincronizeze ventilaţia zonei respective cu a restului pulmonului. Dintre speciile

Scanned with OKEN Scanner

domestice, câinele prezintă o bună interdependenţă pulmonară. La porc şi vacă, interdependenţa dintre lobulii adiacenţi este limitată datorită septurilor de ţesut conjunctiv care îi separă. La aceste ultime două specii, absenţa ventilaţiei colaterale şi o interdependenţă limitată facilitează atelectazia (colaps alveolar), prin absorbţia completă a gazelor în caz de obturare a căilor respiratorii.

FRECVENŢA ŞI AMPLITUDINEA MIŞCĂRILOR RESPIRATORII

Frecvenţa respiratorie este o constantă de specie (tabelul 5.3). Atât frecvenţa cât şi amplitudinea mişcărilor respiratorii sunt influenţate, însă, de o multitudine de factori cum ar fi: vârsta, sexul, talia, travaliul muscular, temperatura corporală, starea fiziologică. Frecvenţa respiratorie creşte cu travaliul muscular, cu temperatura corporală, după absorbţia digestivă şi în caz de gestaţie. Amplitudinea mişcărilor respiratorii creşte în caz de efort muscular intens sau stres emoţional şi scade în timpul repausului sau în caz de gestaţie.

Tabelul 5.3

Frecvenţa respiratorie la diferite specii de animale (cicluri respiratorii/min)

Specia	Frecvenţa respiratorie medie	Limite de variaţie
Cal	12	8 – 16
Vacă	20	12 – 28
Oaie	15	12 – 20
Capră	15	12 – 20
Porc	13	8 – 18
Câine (talie mare)	15	10 – 20
Câine (talie mică)	25	20 – 30
Găină	45	40 – 50
Porumbel	60	50 – 70

TIPURI DE RESPIRAŢIE

Contracţiile şi relaxările musculaturii toracelui au ca efect modificarea formei şi a volumului cavităţii toracice. Variaţiile de formă ale cavităţii toracice pot fi urmărite prin observarea mişcărilor costale. Modificările peretelui abdominal pot fi observate în regiunea flancului. Când amplitudinea mişcărilor costale predomină, respiraţia este de *tip costal* (la caii de rase uşoare şi câine). Predominanţa mişcărilor abdominale în comparaţie cu cele costale caracterizează respiraţia de *tip abdominal* (la rumegătoare şi iepure). Când amplitudinea mişcărilor costale este relativ egală cu a celor abdominale, respiraţia este de *tip costo-abdominal* sau *mixt*. Dureri sau compresiuni toracice (de exemplu, prin harnaşament rău amplasat, la cal) determină trecerea de la respiraţia de tip costal la cea de tip abdominal. Durerile abdominale, starea de gestaţie sau acumularea de gaze în prestomacuri determină trecerea la respiraţia de tip costal. La unele specii de animale domestice mişcările respiratorii ale toracelui sunt însoţite de mişcări accesorii: vibraţii ale nărilor, mişcări ale glotei, mişcări ale flancurilor sau ale anusului. La speciile cu văl stafilin lung (cal, bou) respiraţia este exclusiv nazală; la speciile cu văl stafilin scurt este posibilă şi respiraţia bucală. În polipneea termică la câine şi găină, respiraţia este predominant bucală.

COMPOZIŢIA AERULUI ATMOSFEREI TERESTRE, PRESIUNILE PARŢIALE ŞI PRESIUNILE TOTALE ALE GAZELOR ATMOSFERICE

Atmosfera terestră este un amestec de azot, oxigen, argon, bioxid de carbon şi alte gaze în procentele din tabelul 5.4.

Raportul procentual al gazelor atmosferei terestre se păstrează indiferent de altitudine (diferă doar presiunea barometrică, a cărei valoare scade cu altitudinea). **Presiunea barometrică** este forţa de presiunea exercitată de gazele atmosferice asupra scoarţei terestre. La nivelul mării, valoarea acestei presiuni este de

Scanned with OKEN Scanner

760 mmHg[2] sau 101,3 kPa. Valoarea presiunii barometrice scade, însă, cu altitudinea datorită scăderii forţei gravitaţionale şi a rarefierii atmosferei. Astfel, la 1 500 de metri altitudine, presiunea barometrică este de 625 mmHg sau 83,1 kPa.

Tabelul 5.4

Raportul procentual (%) şi presiunea parţială (în mmHg) a gazelor atmosferei terestre uscate (după Costoff, *Respiratory function* în *Essentials of human physiology*, 1996)

Denumirea gazului	Procentul	Presiunea parţială a gazului atmosferic	Presiunea atmosferică totală
Azot	78,0	592,8	
Oxigen	20,9	158,8	
Argon	1,0	7,6	760
Bioxid de carbon	0,03	0,23	
Alte gaze	0,07	0,57	

Valoarea de 760 mmHg a presiunii barometrice (P_B) rezultă din însumarea presiunii parţiale a fiecărui gaz în parte, conform legii lui Dalton[3] :

$$P_B = P_{N_2} + P_{O_2} + P_{Ar_2} + P_{CO_2} + P_{altor\ gaze} \quad (5.14)$$

Presiunea parţială a unui gaz dintr-un amestec de gaze se calculează ca produs dintre valoarea fracţionară a gazului respectiv şi presiunea totală a amestecului. De exemplu, în atmosfera terestră, concentraţia oxigenului fiind de 20,9%, fracţia de oxigen în amestecul de gaze atmosferic este de aproximativ 0,21. Presiunea parţială a oxigenului în aerul atmosferic *uscat* este : $0,21 \times 760 = 160$ mmHg

Fiecare gaz difuzează ca răspuns la propria sa diferenţă de presiune parţială, indiferent de presiunea celorlalte gaze din amestec. Astfel, o P_{CO_2} de 760 mmHg şi o P_{O_2} de 0 mmHg într-un compartiment A expus unei P_{O_2} de 760 mmHg şi unei P_{CO_2} de 0 mmHg dintr-un compartiment B va determina difuzarea CO_2 din compartimentul A în B şi a O_2 din compartimentul B în A, deşi suma presiunilor parţiale ale gazelor din cele două compartimente este egală. Acest comportament al gazelor este determinat de faptul ca presiunile parţiale diferite sunt reprezentate de concentraţii diferite. Creşterea sau scăderea presiunii parţiale a gazelor reprezintă creşterea sau scăderea concentraţiei acestora.

PRESIUNILE PARŢIALE ŞI PRESIUNILE TOTALE ALE GAZELOR RESPIRATORII ÎN AERUL ALVEOLAR ŞI ŢESUTURI

Aerul ambiental inhalat în căile nazale şi arborele traheobronhic este *saturat* cu vapori de apă. Vaporii de apă creează o presiune parţială întocmai ca alte molecule gazoase din aer. La temperatura corporală de 37°C, presiunea parţială a vaporilor de apă, P_{H_2O}, din aerul inspirat este de 47 mmHg. Adăugarea vaporilor de apă în aerul inspirat scade presiunea parţială a celorlalte gaze fără schimbarea presiunii totale a gazelor. Pentru aerul din arborele respirator, presiunea barometrică este suma presiunii gazelor respiratorii plus presiunea parţială a vaporilor de apă :

$$P_B = P_{N_2} + P_{O_2} + P_{Ar_2} + P_{CO_2} + P_{altor\ gaze} \quad (5.15)$$

Valorile presiunilor parţiale ale gazelor respiratorii în alveole pulmonare, ţesuturi şi sânge la animale sunt prezentate în tabelul 5.5.

Din analiza datelor cuprinse în tabelul 5.5 se constată următoarele:

---

[2] În 1643, Torricelli a măsurat presiunea gazelor atmosferice la nivelul mării găsind că această presiune ridică nivelul unei coloane de mercur la 760 mm: 760 mmmHg = 760 Torr = 1 Atmosferă (ATM) = 101,3 kiloPascali (kPa) = 1034 cm H_2O = 1013 milibari.

[3] Conform legii lui Dalton, presiunea totală exercitată de un amestec de gaze cum ar fi cel al gazelor atmosferice este egală cu suma presiunii parţiale a fiecărui gaz în parte din amestec exercitată ca şi cum ar ocupa singur volumul respectiv.

Scanned with OKEN Scanner

1. P_{O_2} alveolar (104 mmHg) este mai redus decât P_{O_2} atmosferic (159 mmHg). Această diferență este determinată de trei factori: 1) O_2 fiind consumat de țesuturi, părăsește permanent alveola și difuzează în sânge; 2) aerul alveolar este umidifiat, apa creând o P_{H_2O} de 47 mmHg la 37°C, presiune care diluează oxigenul, și 3) CO_2 pătrunde permanent din sânge în aerul alveolar, diluând, de asemenea, oxigenul. Creșterea ventilației pulmonare duce la creșterea PO_2 datorită faptului că înlocuirea aerului alveolar, relativ descărcat de O_2, cu aer atmosferic se efectuează mai rapid.

Tabelul 5.5

Presiunea totală și presiunile parțiale (în mmHg) ale gazelor respiratorii în sânge, țesuturi și aerul alveolar la om, la nivelul mării (după Reece, W.O., 1996)

Specificare	În aerul alveolar	În sângele venos	În sângele arterial	În țesuturi
O_2	104	40	100	30 sau sub
CO_2	40	45	40	50 sau peste
N_2	569	569	569	569
H_2O	47	47	47	47
TOTAL	760	701	756	696

2. între P_{O_2} arterial și P_{O_2} alveolar există o mică diferență, cauzată de șunturile arteriovenoase (o parte din sângele venos nu este oxigenat);

3. P_{CO_2} alveolar și P_{CO_2} arterial sunt identice datorită unui mai mare coeficient de difuziune al CO_2 și datorită unei diferențe arterio-venoase mai mici pentru CO_2;

4. azotul este în echilibru în întregul sistem deoarece nu este nici consumat nici produs;

5. presiunea vaporilor de apă este aceeași în întregul sistem deoarece gazele sunt saturate cu apă în procent de 100%;

6. suma presiunilor parțiale ale gazelor din sângele venos și a celor din țesuturi este sub cea a aerului atmosferic datorită consumului de O_2. Aceasta conduce la formarea vacuumului observat la deschiderea chirurgicală a cavității abdominale. Preluarea gazelor din diferite spații organice închise se face tocmai datorită acestui vacuum.

PRESIUNEA PARȚIALĂ A OXIGENULUI ÎN AERUL ALVEOLAR (PAO_2)

PO_2 într-un amestec uscat de gaze se calculează ca produs dintre fracția de oxigen (F_{O_2}) și presiunea barometrică a amestecului de gaze (P_B):

$$PO_2 = FO_2 \times P_B \tag{5.16}$$

În timpul inspirației, aerul inspirat este încălzit la temperatura corporală și umezit. Concentrația oxigenului (și a celorlalte gaze) este redusă de prezența moleculelor de apă, conform formulei:

$$PO_2 = (PB - PH_2O)\, FIO_2 \tag{5.17}$$

unde PH_2O este presiunea parțială a vaporilor de apă la temperatura corporală, iar FIO_2 este fracția oxigenului în aerul inspirat. PH_2O depinde de temperatură și de gradul de saturare cu vapori de apă. În căile respiratorii ale mamiferelor, la 38,5°C valoarea PH_2O este de 50 mmHg, astfel că valoarea PO_2 este:

$$PO_2 = (760 - 50) \times 0{,}21 = 149 \text{ mmHg} \tag{5.18}$$

În aerul alveolar, valoarea PO_2 este mai scăzută decât în căile respiratorii datorită schimbului continuu de oxigen și CO_2 dintre aerul alveolar și sânge. Presiunea parțială a oxigenului alveolar variază în jurul unei medii în timpul respirației, crescând în inspirație și scăzând în expirație. Valoarea medie a presiunii parțiale a oxigenului în aerul alveolar (PAO_2) poate fi calculată pe baza ecuației gazelor alveolare, a cărei versiune simplificată este:

$$PAO_2 = (P_B - PH_2O)FIO_2 - \frac{PACO_2}{R} \tag{5.19}$$

Scanned with OKEN Scanner

în care R este rata de schimb respirator[4], adică raportul dintre volumul de bioxid de carbon produs şi volumul de oxigen consumat ($\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$), ce variază între 0,7 şi 1,0 şi are o valoare medie de 0,8.

Înlocuind în formula de mai sus valorile P_B = 760 mmHg, PH_2O = 50 mmHg, FIO_2 = 0,21, $PACO_2$ = 40 mmHg şi R = 0,8 se obţine valoarea PAO_2 de 101 mmHg. În principal, ecuaţia de mai sus arată că PAO_2 este PO_2 din căile respiratorii minus presiunea alveolară a CO_2 ($PACO_2$). Deoarece PCO_2 arterial şi alveolar sunt egale, $PACO_2$ se estimează pe baza PCO_2 arterial ($PaCO_2$), obţinut prin analiza gazelor arteriale.

PRESIUNEA PARŢIALĂ A BIOXIDULUI DE CARBON ÎN AERUL ALVEOLAR ($PACO_2$)

Cantitatea de CO_2 în aerul inspirat fiind neglijabilă, presiunea parţială a CO_2 alveolar ($PACO_2$) se calculează pe baza volumului de CO_2 produs ($\dot{V}CO_2$) şi a ventilaţiei alveolare ($\dot{V}_A$):

$$PACO_2 = \frac{K \times \dot{V}CO_2}{\dot{V}_A} \qquad (5.20)$$

Creşterea $\dot{V}CO_2$ (în efort, de exemplu) implică, de asemenea, creşterea $\dot{V}_A$ pentru menţinerea constantă a $PACO_2$. Dacă $\dot{V}_A$ nu creşte suficient, $PACO_2$ se măreşte. În mod similar, dacă $\dot{V}CO_2$ rămâne constant, dar $\dot{V}_A$ se înjumătăţeşte, $PACO_2$ se dublează. Ecuaţia gazelor alveolare arată că dacă $PACO_2$ creşte, PAO_2 scade, şi invers. Ecuaţia gazelor alveolare arată că dată $PACO_2$ creşte, PAO_2 scade, şi vice versa. În hipoventilaţia alveolară, $PACO_2$ creşte şi PAO_2 scade. În hiperventilaţia alveolară, fenomenele se inversează. Hipoventilaţie alveolară se cosntată la vaci în condiţii de frig, în urma acţiunii unor medicamente asupra SNC, în obstrucţii ale căilor aeriene etc. Hiperventilaţie se constată în efort, scăderea pH-ului sanguin, creşterea temperaturii corporale. În clinică este utilizată o formă modificată a ecuaţiei gazelor alveolare (5.22) pentru determinarea PAO_2:

$$PAO_2 = (P_B - PH_2O)FIO_2 - \frac{PaCO_2}{R}, \qquad (5.21)$$

în care $PACO_2$ este înlocuită cu presiunea parţială a CO_2 arterial, $PaCO_2$.

VENTILAŢIA ALVEOLARĂ

Prin ventilaţie alveolară se înţelege procesul de înlocuire a aerului alveolar cu aer proaspăt. Valoric, ventilaţia alveolară ($\dot{V}_A$) reprezintă volumul de aer care ajunge la alveolele pulmonare într-o unitate de timp. $\dot{V}_A$ se calculează ca diferenţă dintre volumul respirator curent (VRC) sau dintre minut-volumul respirator ($\dot{V}r$) şi spaţiul mort pulmonar ($\dot{V}D$) :

$$\dot{V}_A = \dot{V}r - \dot{V}D \qquad (5.22)$$

Calculul coeficientului de ventilaţie alveolară

Pe baza presiunii parţiale a CO_2 în aerul expirat ($PECO_2$) şi în sângele arterial ($PaCO_2$) se calculează raportul dintre spaţiul mort fiziologic şi volumul respirator curent (VD/VT):

$$VD/VT = (PaCO_2 - PECO_2)/PaCO_2 \qquad (5.23)$$

Cu valoarea raportului VD/VT şi a minut-volumului respirator ($\dot{V}r$) se calculează coeficientul de ventilaţie alveolară ($C\dot{V}A$), ca procent din aerul inspirat ce participă la schimburile gazoase:

$$C\dot{V}A = \dot{V}r\left(1 - \frac{VD}{VT}\right) \qquad (5.24)$$

[4] Câtul respirator, CR, din calculul metabolismului energetic (vezi Capitolul 6, subcapitolul *Metabolismul energetic*).

Scanned with OKEN Scanner

DIFUZIUNEA GAZELOR RESPIRATORII. LEGEA LUI FICK

Rata de difuziune a gazelor (RD) prin membrana respiratorie alveolară este în funcţie de diferenţa de presiune (DP) pe cele două feţe ale membranei, aria de difuziune (A), distanţa (grosimea membranei) de difuziune (D) solubilitatea gazului (S) şi greutatea moleculara a gazului (GM), conform relaţiei:

$$RD = \frac{DP \times A \times S}{D \times \sqrt{GM}} \qquad (5.25)$$

Raportul $S/\sqrt{GM}$ constituie coeficientul de difuziune. Coeficientul de difuziune prin membrana respiratorie al CO_2 este de 20 de ori mai mare decât al O_2. De asemenea, pe măsură ce distanţa de difuziune creşte ca, de exemplu, în edem pulmonar, rata de difuziune scade. În aceste condiţii, creşte efortul ventilator pentru compensarea ratei reduse de difuziune, iar sângele va conţine o concentraţie mai redusă de CO_2 şi O_2. Creşterea grosimii membranei de difuziune ar trebui să determine o creştere a concentraţiei CO_2 în sânge datorită reducerii eliminării sale. În fapt, datorită coeficientului de difuziune mai mare, ventilaţia pulmonară crescută supracompensează scăderea ratei de difuziune determinată de îngroşarea membranei respiratorii. Un alt aspect este cel al relaţiei de proporţionalitate directă al ratei de difuziune cu aria de difuziune. Mamiferele de talie mică au un necesar de oxigen mai mare decât al mamiferelor de talie mare, acest necesar fiind în funcţie de suprafaţa corporală şi nu de greutatea corporală. Raportul dintre volumul pulmonar şi greutatea corporală este, însă, egal pentru mamiferele de talie mică şi cele de talie mare. La mamiferele de talie mică, însă, rata de difuziune a gazelor respiratorii este mai mare pentru acelaşi volum pulmonar datorită existenţei unor alveole pulmonare de dimensiuni mai reduse şi, respectiv, a unei suprafeţe de difuziune mai mare pe unitatea de volum pulmonar. Difuziunea gazelor din sânge în ţesuturi este guvernată de aceleaşi principii. Schimburile de gaze dintre sânge şi ţesuturi se produc ca rezultat al diferenţelor de presiune ale gazelor. Cu excepţia diferenţei de presiune, ceilalţi factori ai ecuaţiei de difuziune a gazelor sunt în general neschimbaţi în condiţii normale. Difuziunea se produce deoarece oxigenul este consumat de ţesuturi, scăzând PO_2, iar bioxidul de carbon este produs de ţesuturi, crescând PCO_2.

SCHIMBUL DE GAZE ALVEOLO-CAPILAR

Schimbul de gaze alveolo-capilar constă în difuziunea O_2 din aerul alveolar în sângele capilarelor alveolare şi a CO_2 din sânge în aerul alveolar. Direcţia de difuziune este cea a gradientului de concentraţie, respectiv din zonele cu concentraţie mai mare spre cele cu concentraţie mai mică. Difuziunea se face pasiv, fără consum de energie. Rata de difuziune depinde de coeficientul de difuziune, mărimea suprafeţei de difuziune, grosimea barierei aer-sânge şi presiunea de difuziune (diferenţa de presiune parţială a gazului între alveolă şi capilar).

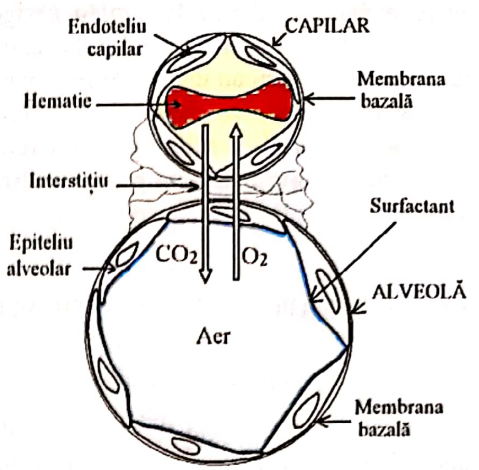
Suprafaţa alveolară disponibilă pentru difuziune este dată de suprafaţa capilarelor alveolare deschise. *Recrutarea* de noi capilare permite creşterea suprafeţei de difuziune în timpul efortului.

Bariera alveolo-capilară are o grosime sub 1,0 μm (fig. 5.21) şi include un strat de lichid şi surfactant ce căptuşeşte alveola, un epiteliu alcătuit în principal din celule de tip 1, o membrană bazală, un ţesut interstiţial cu grosime variabilă şi un endoteliu capilar. Oxigenul străbate plasma sanguină şi membrana eritrocitară tot prin difuziune, fiind adus în contact cu hemoglobina.

Presiunea de difuziune variază în timpul inspiraţiei şi al expiraţiei precum şi de-a lungul capilarului alveolar. Pătrunderea aerului proaspăt în alveolă determină fluctuaţii ciclice ale PAO_2. Tensiunea oxigenului sanguin creşte pe măsura deplasării sângelui în capilarul alveolar. Presiunea parţială a oxigenului alveolar (PAO_2) are o valoare aproximativă de 100 mmHg în timp ce presiune parţială a oxigenului din sângele venos alveolar (PVO_2) are o presiune parţială de 60 mmHg. Diferenţa de 40 mmHg determină difuzarea oxigenului din aerul alveolar în sânge unde se combină cu hemoglobina. Afinitatea hemoglobinei pentru oxigen menţine gradientul de difuziune al oxigenului. Echilibrul de difuziune al oxigenului între aerul şi sângele alveolar se realizează în 0,25 s, aproximativ o treime din timpul necesar parcurgerii capilarului alveolar (fig. 5.22). În efort intens, presiunea parţială a oxigenului în sângele venos alveolar este mai redusă datorită faptului că muşchii extrag din sânge o cantitate mai mare de oxigen. Pe de altă parte, viteza de curgere a sângelui prin capilare este mai mare. Deoarece o cantitate mai mare de oxigen trebuie să difuzeze prin bariera alveolară într-un timp mai scurt este posibil ca echilibrul de difuziune să nu mai poată fi atins, iar presiunea parţială a oxigenului în sângele arterial să scadă.

Scanned with OKEN Scanner

Figura 5.21. Reprezentarea schematică a barierei pulmonare aer-sânge: structurile histologice dintre aerul alveolar şi hematie străbătute prin difuziune de către CO_2 şi O_2: endoteliul capilar, membrana bazală capilară, ţesutul interstiţial, membrana bazală alveolară, epiteliul alveolar, stratul de surfactant (original).



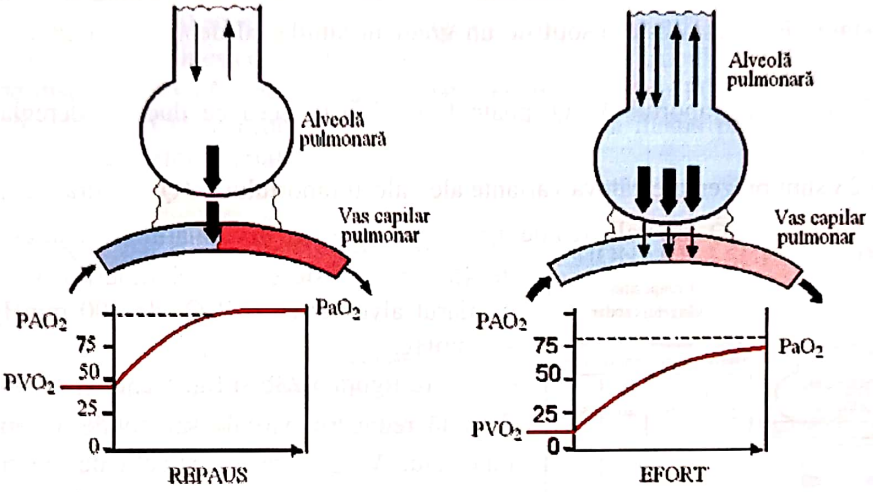


Figura 5.22. Curba creşterii tensiunii oxigenului în sânge pe măsura traversării capilarului alveolar, în repaus şi în efort. La animalul în repaus, tensiunea oxigenului în sângele venos este de aproximativ 40 mmHg şi se echilibrează cu cea a tensiunii oxigenului aerului alveolar. În timpul efortului, echilibrul cu tensiunea aerului alveolar nu se realizează deşi tensiunea oxigenului în sângele venos este mai ridicată, aportul de oxigen este ridicat, iar distanţa de difuziune mai mică. PAO_2 reprezintă tensiunea oxigenului alveolar, PvO_2 reprezintă tensiunea oxigenului venos, iar PaO_2 reprezintă tensiunea oxigenului arterial (modificat, după Cunningham, J.G., *Textbook of veterinary physiology*, 1992).

Bioxidul de carbon având un coeficient de solubilitate mai mare decât al oxigenului, acesta îi permite o viteză de difuziune de 20 ori mai mare. Deşi transferul capilaro-alveolar al CO_2 se face la un gradient de difuziune de numai 6 mmHg ($PACO_2$ = 40 mmHg iar $PVCO_2$ = 46 mmHg), echilibrul de difuziune este, de regulă, atins. Normal, poate exista o diferenţă între tensiunea oxigenului alveolar şi cea a oxigenului arterial, de 5–10 mmHg. Această diferenţă este determinată de un dezechilibru ventilaţie/perfuzie ($\dot{V}/\dot{Q}$, vezi mai jos) chiar şi în pulmonul normal pe de o parte, iar pe de altă parte datorită amestecării sângelui venos care drenează circulaţia bronhică şi coronară cu sângele care drenează alveolele, prin şunturile vasculare.

SCHIMBUL DE GAZE CAPILARO-TISULAR

Constă în trecerea oxigenului din sânge în ţesuturi şi a bioxidului de carbon din ţesuturi în sânge. Acest schimb se realizează tot prin difuziune. Sângele arterial pătrunde în capilarele tisulare cu o PaO_2 de 85–100 mmHg şi o $PaCO_2$ de 40 mmHg. Presiunea parţială a oxigenului în ţesuturi variază în funcţie de rata de consum a acestuia în diferite procese metabolice, având o medie de 40 mmHg. De asemenea, presiunea parţială a bioxidului de carbon în ţesuturi depinde de rata de producere a acestuia şi rata preluării lui de către

Scanned with OKEN Scanner

sânge, având o medie de 46 mmHg. Oxigenul şi bioxidul de carbon difuzează prin peretele capilar în direcţia gradientului de concentraţie până la realizarea echilibrului de difuziune. Ţesuturile care necesită o cantitate mai mare de oxigen au un număr mai mare de capilare deschise, ceea ce asigură o suprafaţă de difuziune mai mare şi o distanţă mai redusă între capilar şi ţesut. În timpul efortului, debitul sanguin muscular creşte în parte ca rezultat al recrutării de noi capilare. Recrutarea de noi capilare scade viteza de curgere a sângelui, asigurând un timp mai lung pentru realizarea echilibrului de difuziune. Efortul scade, de asemenea, PO_2 şi creşte PCO_2 din ţesuturi (în special muscular), făcând să crească gradientul de difuziune.

EFECTUL RAPORTULUI VENTILAŢIE/PERFUZIE ASUPRA SCHIMBULUI ALVEOLAR DE GAZE

La om, ventilaţia ($\dot{V}$) şi debitul sanguin ($\dot{Q}$) per gram de pulmon cresc dinspre apexul pulmonar spre diafragmă. Deoarece rata de creştere a debitului sanguin este mai mare decât rata de creştere a ventilaţiei, raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ descreşte spre baza pulmonului, creând un gradient vertical. La animalele domestice sunt puţine studiile privitoare la gradientul raportului $\dot{V}/\dot{Q}$. La cal a fost evidenţiat un gradient vertical al ventilaţiei pulmonare, dar acesta este însoţit de un gradient similar al debitului sanguin, astfel că raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ rămâne neschimbat.

În situaţii patologice, raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ poate fi modificat, ceea ce duce la dereglarea schimburilor gazoase pulmonare.

În figura 5.23 sunt prezentate câteva variante ale valorii raportului $\dot{V}/\dot{Q}$. Figura 5.23a prezintă situaţia normală, în care raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ are valoarea de 0,8. Sângele soseşte în capilarul alveolar cu o PvO_2 şi $PvCO_2$ de 46 mmHg, este supus schimburilor gazoase şi părăseşte capilarul alveolar cu o PcO_2 de 100 mmHg şi o $PcCO_2$ de 40 mmHg.

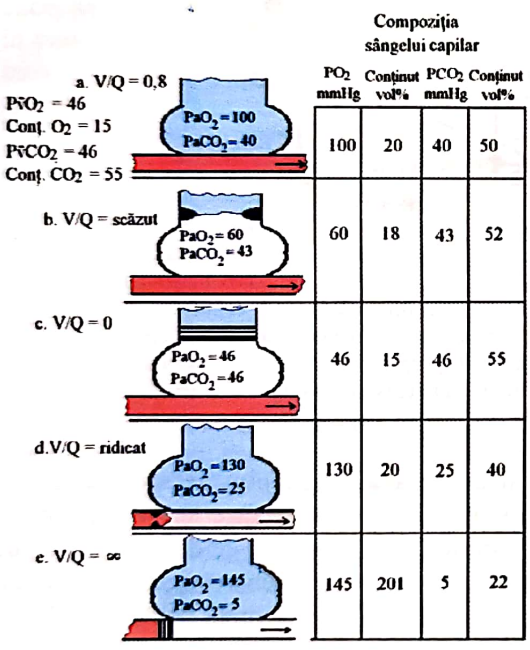


Figura 5.23. Reprezentarea schematică a alveolei şi a capilarului alveolar cu diferite efecte ale raportului $\dot{V}/\dot{Q}$ asupra presiunii parţiale şi asupra concentraţiei gazelor respiratorii în sângele care părăseşte alveola (după Cunningham, J.G., *Textbook of veterinary physiology*, 1992, modificat).

În figura 5.23b şi fig. 5.23c raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ este scăzut datorită reducerii parţiale sau totale a ventilaţiei. Scăderea raportului $\dot{V}/\dot{Q}$ apare în situaţii de obstrucţie parţială sau totală a căilor respiratorii. În figura 5.23c, $\dot{V} = 0$, iar $\dot{V}/\dot{Q} = 0$, sângele părăsind capilarul alveolar cu aceeaşi compoziţie cu care a pătruns în acesta. Este cazul sângelui care traversează şunturile vasculare şi al cazurilor de pneumonie acută, când alveola este plină cu exudat inflamator. Aceeaşi situaţie a lui $\dot{V} = 0$ se întâlneşte în boala lui Fallot, un complex congenital cardiac care permite sângelui să treacă din cordul drept în cordul stâng ocolind pulmonul.

Figura 5.23d şi 5.23e prezintă două situaţii cu valori ale raportului $\dot{V}/\dot{Q}$ ridicate. Situaţia din figura 5.23d caracterizată de un debit capilar redus apare în caz de obstrucţie vasculară parţială sau în hipotensiune pulmonară. Sângele care depăşeşte aceste capilare are o PcO_2 mai mare şi o $PcCO_2$ mai mică decât normal. Deşi conţinutul în CO_2 al acestui sânge este mai mic decât normal, forma curbei de disociere a hemoglobinei face ca sângele care părăseşte aceste capilare să nu transporte o cantitate de oxigen mai mare decât cea normală. La punctul e din figura 5.23, unitatea de schimb gazos primeşte aer proaspăt, dar nu primeşte sânge, astfel, $\dot{V}/\dot{Q} = \infty$. Astfel de situaţie nu contribuie la schimburile gazoase constituind spaţiul mort alveolar. Spaţiul mort alveolar se formează când presiunea arterială pulmonară este scăzută, astfel că multe capilare nu sunt perfuzate, sau când lumenul vascular este obturat cu trombusuri.

Scanned with OKEN Scanner

INFLUENȚA PO_2 ȘI PCO_2 ASUPRA CONȚINUTULUI ÎN O_2 ȘI CO_2 AL SÂNGELUI

Compoziția sângelui arterial este funcție de compoziția sângelui capilarelor pulmonare din fiecare unitate de schimb gazos și de frecvența acestor unități. Într-un amestec de sânge cu tensiuni diferite ale CO_2 și O_2, tensiunea gazelor din amestec nu este o medie a tensiunilor care îl constituie. Deoarece atât oxigenul cât și bioxidul de carbon sunt transportate în combinație și în stare liberă, trebuie luată în calcul întreaga cantitate de gaz. Exemplificăm prin amestecarea a două probe de sânge: o probă de sânge venos în care PO_2 = 40 mmHg și o probă de sânge arterial în care PO_2 = 100 mmHg. Ambele probe au un conținut în hemoglobină de 15 g/dL sânge. Cu ajutorul curbei de disociere a oxihemoglobinei pot fi calculate cantitățile de O_2 conținute de cele două probe : 15 mL/dL în proba de sânge venos și de 20 mL/dL în proba de sânge arterial. Prin amestecarea celor două probe în volume egale rezultă o probă de sânge de amestec cu un conținut mediu de oxigen de 17,5 g/dL și o tensiune a oxigenului calculată cu ajutorul curbei de disociere a oxihemoglobinei de 55 mmHg, inferioară valorii de 70 mmHg, media tensiunilor celor două probe separate. Prin respirarea unei atmosfere de oxigen, PO_2 crește la 500 mmHg, dar conținutul în oxigen al sângelui crește doar la 21,2 mL/dL, deoarece hemoglobina este în majoritate saturată cu oxigen deja la PO_2 = 100 mmHg. Prin amestecul acestei probe de sânge cu PO_2 = 500 mmHg cu o probă de sânge venos cu PO_2 = 40 rezultă un sânge de amestec cu PO_2 = 60 mmHg. Aceleași calcule pot fi efectuate pentru CO_2. Deoarece curba de disociere a CO_2 este aproape lineară, iar diferența de PCO_2 între sângele venos și cel arterial este doar 6 mmHg, PCO_2 a probei de amestec este egală cu media probelor amestecate (PCO_2 a sângelui venos și PCO_2 a sângelui arterial).

INFLUENȚA ȘUNTURILOR VASCULARE BRONHOPULMONARE ASUPRA COMPOZIȚIEI ÎN GAZE RESPIRATORII A SÂNGELUI

Șunturile vasculare bronhopulmonare descarcă sânge venos slab oxigenat în sângele bine oxigenat care părăsește pulmonii. Un procent de până la 5% din sângele venos ajunge prin șunturi vasculare bronhopulmonare în sângele oxigenat care se întoarce de la pulmoni. Procentul fracției șuntate crește în cazul în care alveolare sunt colapsate (*atelectazie pulmonară*), sunt neventilate (în *obstrucția căilor respiratorii*) sau sunt umplute cu exudat (în *pneumonia acută*). Debitul acestor șunturi poate fi determinat permițând animalului să respire o atmosferă de oxigen. În această situație, toate alveolele ventilate primesc oxigen, iar sângele care părăsește aceste alveole are hemoglobina saturată. Fracția șuntată (Qs/Qt) poate fi calculată astfel:

$$\frac{Qs}{Qt} = \frac{Cc'O_2 - CaO_2}{Cc'O_2 - CvO_2} \qquad (5.26)$$

unde: $Cc'O_2$ este concentrația în oxigen a sângelui din capilarele pulmonare,
CaO_2 este concentrația în oxigen a sângelui arterial,
CvO_2 este concentrația în oxigen a amestecului de sânge venos.
$Cc'O_2$ se calculează pe baza presiunii parțiale a O_2 în artere, considerând hemoglobina saturată 100%.

EVALUAREA SCHIMBURILOR GAZOASE PE BAZA PaO_2 ȘI $PaCO_2$

Pentru evaluarea schimburilor gazoase, în clinică sunt măsurate presiunile parțiale ale O_2 și CO_2 în sângele arterial. Tensiunile gazelor venoase nu pot fi utilizate pentru evaluarea schimburilor gazoase deoarece aceste tensiuni sunt în mare parte determinate de raportul dintre debitul sanguin și intensitatea proceselor metabolice tisulare. *Tensiunile gazelor sanguine* sunt rezultatul final al proceselor implicate în schimburile gazoase, astfel că ele sunt influențate de o serie de factori: compoziția aerului inspirat, ventilația alveolară, difuziunea alveolo-capilară și echilibrul ventilație/perfuzie.

Animalele domestice respiră un aer cu 20,9% oxigen (FIO_2 = 0,209). Variații ale FIO_2 pot fi produse experimental, ele ducând la variații ale presiunii parțiale a oxigenului în aerul inspirat (PIO_2). Obișnuit, însă, PIO_2 variază în funcție de variațiile presiunii barometrice (P_B). Variațiile diurne ale P_B determină variații

Scanned with OKEN Scanner

nesemnificative ale PIO_2. Scăderile P_B determinate de altitudine determină, însă, scăderi majore ale PIO_2. Ca o consecinţă a scăderii PIO_2 în aerul respirator, tensiunea sa alveolară (PAO_2) şi tensiunea sa arterială (PaO_2) scad cu altitudinea. Schimbările PaO_2 induse de altitudine trebuiesc luate totdeauna în calcul la evaluarea tensiunilor gazoase sanguine.

Adecvanţa ventilaţiei alveolare este evaluată prin examinarea $PaCO_2$ care creşte peste limitele normale de aproximativ 40 mmHg în caz de hipoventilaţie şi scade în hiperventilaţie. Hipoventilaţia scade, de asemenea, PAO_2 şi PaO_2 în timp ce hiperventilaţia creşte aceste tensiuni. Schimbările de ventilaţie alveolară modifică PaO_2, dar nu afectează diferenţa alveolo-arterială a oxigenului.

Tulburările de difuziune şi dezechilibrele $\dot{V}/\dot{Q}$ impietează, de asemenea, transferul alveolo-capilar al oxigenului, cresc diferenţa alveolo-arterială a oxigenului şi reduc PaO_2. $PaCO_2$ este doar rareori ridicată în aceste situaţii deoarece hipoxemia stimulează ventilaţia pulmonară păstrând $PaCO_2$ normală sau reducând-o chiar sub normal. O scădere a PvO_2 determină scăderea PaO_2 şi creşterea diferenţei alveolo-arteriale a tensiunii oxigenului, chiar în condiţiile unei distribuţii neschimbate a raportului $\dot{V}/\dot{Q}$ în pulmon. Efortul extenuant poate fi însoţit de hipoxie datorită curgerii prea rapide a sângelui pentru atingerea echilibrului de difuziune.

În condiţii fiziologice, creşterea FIO_2 determină creşterea PaO_2. Pe măsură ce raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ este mai dezechilibrat, creşterea FIO_2 determină o creştere mai modestă a PaO_2, mai ales în prezenţa şunturilor bronho-pulmonare. În acelaşi timp se accentuează diferenţa alveolo-arterială a oxigenului. PaO_2 tinde să fie mai mică la nou-născuţi decât la adulţi datorită unor dezechilibre mai mari ale raportului $\dot{V}/\dot{Q}$.

EFECTELE HIPOXIEI DE ALTITUDINE ASUPRA VENTILAŢIEI PULMONARE

Ascensiunea la altitudine ridicată este însoţită de scăderea tensiunii oxigenului în aerul inspirat (PIO_2) şi consecutiv hipoxie. Efectele hipoxiei de altitudine asupra ventilaţiei pulmonare depind de durata expunerii: sub o oră, câteva zile sau perioade de timp mai lungi. Hipoxia acută determinată de ascensiunea rapidă la altitudine mare determină hiperventilaţie mediată de chemoreceptorii periferici. Deoarece hiperventilaţia scade PCO_2, răspunsul la hipoxie este atenuat. După o perioadă de expunere de la câteva ore la câteva zile, hiperventilaţia se menţine chiar în condiţiile înlăturării stimulului hipoxic. Acest efect, denumit *aclimatizare pe termen scurt*, nu poate fi explicat de schimbările de pH ale LCR, ci este atribuit modificărilor de excitabilitate ale neuronilor respiratori. Rezidenţa prelungită la altitudine înaltă conduce la pierderea răspunsului hiperventilator observat în cazul aclimatizării pe termen scurt.

VENTILAŢIA PULMONARĂ ÎN EFORT

Creşterea ventilaţiei la începutul efortului este iniţial rapidă, devenind apoi mai lentă dacă efortul fizic rămâne constant, atingând un platou după circa 4 min. Deşi răspunsul ventilator la efort fizic a fost descris foarte exact, cauzele care determină acest răspuns sunt încă insuficient cunoscute. Stimulii chimici primari care determină hiperventilaţia, PaO_2, $PaCO_2$ şi pH, nu se modifică în mod normal la majoritatea animalelor în cursul unui efort *aerobic* moderat. Aceasta arată că intensificarea ventilaţiei este bine corelată cu necesităţile ţesuturilor şi, de asemenea, că trebuie să existe şi alţi factori decât compoziţia chimică a sângelui în măsură să inducă hiperventilaţie în efort fizic. Aceşti alţi factori pot fi: 1) reflexe cu originea în membrele în mişcare, 2) factori legaţi de creşterea debitului cardiac, 3) factori termoreglatori şi 4) factori psihogeni care anticipă efortul. Odată cu depăşirea pragului *anaerobic*, producţia de *acid lactic* determină scăderea pH-ului sângelui. pH-ul scăzut stimulează hiperventilaţia, ceea ce conduce la scăderea $PaCO_2$. La cal, creşterea ventilaţiei în timpul efortului poate fi limitată de faptul că frecvenţa respiratorie este corelată cu frecvenţa paşilor. În caz de efort extenuant, pH-ul arterial la cal scade progresiv, dar ventilaţia rămâne constantă. Când efortul încetează, hiperventilaţia se intensifică datorită probabil înlăturării restricţiilor impuse de locomoţie.

Scanned with OKEN Scanner

CIRCULAȚIA SÂNGELUI ÎN PULMONI

Pulmonii prezintă o **circulație bronhică**, *sistemică* sau *nutritivă* și o **circulație pulmonară**, *centrală* sau *funcțională*. Prin circulația pulmonară, întregul debit sanguin al ventriculului drept perfuzează capilarele alveolare participând la schimburile gazoase. În repaus, la un organism animal în greutate de 70 kg, întreaga masă sanguină străbate circulația pulmonară în 1–2 min, iar o hematie străbate circulația pulmonară în 4–5 s.

CIRCULAȚIA BRONHICĂ

Circulația bronhică asigură aportul de oxigen și substanțe nutritive pentru căile respiratorii, vasele mari ale cavității toracice și, la unele specii, pleura viscerală.

Circulația bronhică este parte a circulației sistemice și primește aproximativ 2% din debitul ventriculului stâng. Arterele bronhice își au originea în aortă, arterele intercostale, subclaviculară și mamara internă. La vacă, oaie, porc și cal, arterele bronhice se capilarizează și în *pleura viscerală.*

Circa o treime din debitul sanguin venos bronhic este drenat în atriul drept prin *venele azygos*, *hemi-azygos* și *intercostale*. Vena azygos drenează sângele din capilarele traheei și ale bronhiilor extrapulmonare. Celelalte două treimi din sângele bronhic sunt drenate în anastomoze sau vase comunicante care se varsă în circulația pulmonară. Anastomozele se realizează la nivelul bronhiolelor terminale. Un număr redus de anastomoze se realizează între arteriolele celor două circulații. Majoritatea anastomozelor se realizează, însă, la nivel capilar sau venular. La om, întreaga cantitate de sânge venos din bronhiile intrapulmonare este drenată în circulația pulmonară. Această conexiune vasculară între circulația bronhică și cea pulmonară se numește **circulație bronhopulmonară** (fig. 5.24). Prin circulația bronhopulmonară, o cantitate redusă din sângele bronhic, slab oxigenat, este adăugat sângelui proaspăt oxigenat din capilarele sau venulele pulmonare.

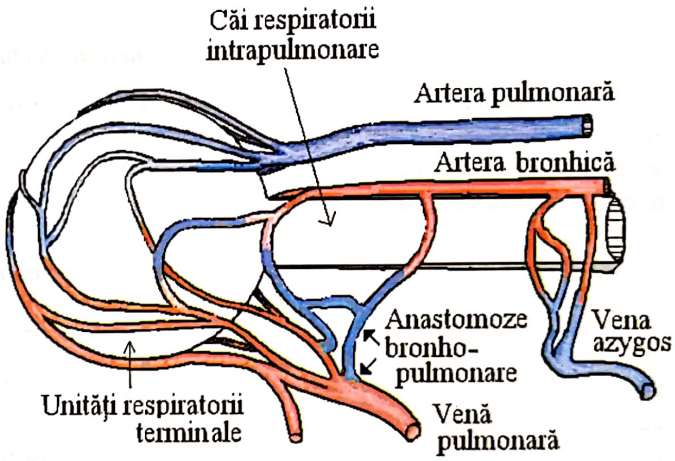


Figura 5.24. Circulația bronhopulmonară : anastomoze ale vaselor bronhice cu cele pulmonare, prin care sânge din capilarele sistemice (slab oxigenat) este drenat în capilarele pulmonare (sânge bine oxigenat) (original).

În caz de obturare a circulației bronhice, perfuzarea cu sânge a bronhiilor este preluată de anastomozele vasculare bronho-pulmonare. De asemenea, în caz de obturare a circulației pulmonare sau în caz de inflamații pulmonare, irigarea pulmonilor este asigurată prin proliferarea circulației bronhice.

Presiunea de intrare în circulația bronhică este presiune sistemică în timp ce presiunea de ieșire din circulația bronhică diferă cu direcția de drenaj: prin vena azygos sau prin vena pulmonară. Circulația bronhică este influențată de schimbările de presiune din patul vascular sistemic și cel pulmonar. Creșterea presiunii sistemice crește debitul în circulația bronhică, iar creșterea presiunii în circulația pulmonară reduce debitul bronhic sau chiar inversează sensul curgerii sângelui. Spre deosebire de arterele pulmonare, arterele bronhice se dilată ca răspuns la hipoxie.

Scanned with OKEN Scanner

CIRCULAȚIA PULMONARĂ

Particularități structurale ale vaselor sanguine pulmonare

Comparativ cu vasele sistemice corespondente, peretele vaselor pulmonare este mai subțire și conține mai puțin țesut muscular.

Arterele pulmonare adiacente bronhiilor sunt de tip elastic în timp ce arterele mici, adiacente bronhiolelor și ductelor alveolare sunt de tip muscular. La porc și vacă, arterele pulmonare mici posedă în structura lor un strat gros de fibre musculare netede. La cal, acest strat este de grosime medie, iar la oaie și câine este foarte subțire. Structural, peretele arterelor pulmonare se apropie mai mult de cel al venelor decât de al arterelor. Grosimea stratului muscular din structura arterelor pulmonare condiționează capacitatea de reacție a acestor vase la hipoxie alveolară sau la acțiunea altor factori umorali sau nervoși. *Arteriolele pulmonare* sunt alcătuite dintr-un endoteliu și o lamă de țesut elastic, *lipsind musculatura*, ceea ce duce la absența rezistenței arteriolare, caracteristică circulației sistemice.

Capilarele pulmonare formează o rețea puternic ramificată în septul alveolar acoperind majoritatea suprafeței externe alveolare.

Venele pulmonare prezintă un perete subțire și drenează sângele oxigenat către atriul stâng constituind totodată un rezervor de sânge.

Presiunile pulmonare

În cazul pulmonilor sunt luate în considerare presiunile pulmonare intravasculare și extravasculare deoarece ele influențează curgerea și distribuția sângelui pulmonar. Presiunea în diferite segmente vasculare (artere, capilare, vene), presiunile extravasculare (intratoracică sau intrapleurală), precum și presiunea transmurală pot varia considerabil în timpul ciclului cardiac și al celui respirator. Deoarece aceste presiuni influențează distribuirea curgerii sângelui și rezistența vasculară, ele pot afecta și echilibrul ventilație - debit sanguin alveolar ($\dot{V}/\dot{Q}$).

Presiunea de perfuzie pulmonară

Această forță presională este diferența dintre presiunea arterială pulmonară și presiunea atriului sâng. Această presiune are valoarea de circa 11 mmHg (15–4), contrastând puternic cu presiunea de perfuzie sistemică, de circa 100 mmHg. Valoarea scăzută a presiunii de perfuzie în sistemul circulator pulmonar este normală și explicată de rezistența vasculară scăzută.

Presiunea transmurală pulmonară

Este diferența de presiune exercitată pe suprafața internă și, respectiv, externă a pereților unor structuri cum ar fi vasele sanguine sau căile respiratorii. Deoarece căile respiratorii și vasele sanguine sunt distensibile, variațiile de presiune transmurală pot modifica diametrul acestora și, în consecință, rezistența pe care o opun la curgerea aerului sau a sângelui. Presiunea din imediata apropiere a vaselor sanguine mari este presiune intratoracică (intrapleurală). Aceste vase pulmonare mari a căror presiune pe fața exterioară a peretelui lor este sub influența presiunii intratoracice sunt numite **vase extra-alveolare**. În această categorie intră arterele, arteriolele, venulele și venele pulmonare. În cazul capilarelor, legătura strânsă a acestora cu alveolele pulmonare face ca presiunea pe peretele lor exterior să fie modificată de presiunea exercitată de alveole. Din această cauză, capilarele pulmonare sunt numite **vase alveolare**.

Presiunea în artera și venele pulmonare

Deși circulația pulmonară primește întregul debit cardiac drept, *presiunile arteriale pulmonare* sunt mai mici decât presiunile sistemice. Valorile presiunii arteriale pulmonare sistolice, diastolice și medii sunt în medie de 20, 8 și, respectiv, 13 mmHg. Presiunea în *venele pulmonare* este de 5 mmHg, doar cu puțin mai mare decât presiunea din atriul stâng (în medie de 4 mmHg). Căderea de presiune între artere și capilare este redusă. În timpul diastolei, curgerea sângelui în unele capilare din zonele superioare ale pulmonilor poate înceta.

Scanned with OKEN Scanner

Rezistența vasculară pulmonară

Vascularizația pulmonară prezintă o rezistență la curgerea sângelui mult mai mică decât vascularizația sistemică.

Calculul rezistenței pulmonare totale

Ca oricare tip de rezistență la curgere, rezistența vasculară pulmonară (totală) se calculează pe baza aceluiași raport dintre diferența de presiune (presiunea de perfuzie) și debitul sanguin al vaselor respective, după următoarea formulă :

$$Rvp = \frac{Ppa - Pas}{\dot{Q}} \qquad (5.27)$$

unde: Ppa este presiunea arterială pulmonară medie, Pas este presiunea în atriul stâng, iar $\dot{Q}$ este debitul cardiac.

Presiunea de perfuzie care forțează sângele prin circuitul pulmonar este diferența dintre presiunea pulmonară arterială (Ppa) și presiunea din venele pulmonare, respectiv, presiunea atriului stâng (Pas). Debitul de sânge care traversează circuitul pulmonar este debitul cardiac. Pentru un câine de talie mijlocie în repaus, presiunea arterială pulmonară medie este de 13 mmHg, presiunea venoasă pulmonară medie este de 5 mmHg, iar debitul cardiac este de 2,5 L/min. Astfel, rezistența vasculară pulmonară totală este :

$$Rvp = 8 \text{ mmHg}/2{,}5\text{L/min} = 3{,}2 \text{ mmHg/L/min}$$

Această valoare este de 12 ori mai redusă decât rezistența circulației sistemice (unde a fost calculată o valoare de 38 mmHg/L/min). Diferența ridicată dintre Rvp pulmonară și RPT sistemică explică grosimea mai redusă a peretelui vetricular drept față de cel stâng.

Cauzele valorilor scăzute ale Rvp

O cauză a valorilor scăzute ale Rvp o constituie *absența funcțională a arteriolelor*. Deși rezistența vasculară pulmonară este scăzută în repaus, ea scade în continuare în timpul efortului, când debitul cardiac sau presiunea arterială cresc. Scăderea rezistenței vasculare pulmonare în timpul efortului se realizează pe baza recrutării de noi capilare și a dilatării celor deja deschise. Aproximativ jumătate din rezistența vasculară pulmonară este realizată de precapilare. Absența funcțională a arteriolelor face ca distribuirea pulmonară a sângelui să fie afectată mai mult de gravitate decât de arteriole. Deoarece, spre deosebire de circulația sistemică, arteriolele pulmonare opun sângelui o rezistență redusă la curgere, circulația pulmonară capilară este **pulsatilă**.

O altă cauza a valorilor scăzute ale Rvp o constituie *complianța crescută* a vaselor pulmonare. Vasele sanguine pulmonare fiind mai *compliante* decât cele sistemice, creșterea presiunii arteriale pulmonare destinde vasele pulmonare. Deoarece rezistența este invers proporțională cu puterea a patra a razei vaselor (conform ecuației lui Poisseuille menționată anterior), o creștere mică a razei vaselor pulmonare determină o scădere mare a rezistenței acestora la curgerea sângelui.

Efectul forței de gravitație asupra circulației pulmonare

Destinderea vaselor pulmonare în timpul efortului este avantajoasă, prin crearea unei rezistențe pulmonare reduse, care permite creșterea puternică a debitului pulmonar fără a necesita creșterea puternică a presiunii arteriale. Totuși, există situații în care complianța pulmonară crescută poate conduce la efecte negative. Un exemplu este efectul forței de gravitație asupra circulației pulmonare. Forța de gravitație presează asupra sângelui din vasele pulmonare, ceea ce duce la creșterea presiunii de destindere în vasele din zonele pulmonare joase comparativ cu cele superioare (fig. 5.25). Vasele destinse prezintă o rezistență mai scăzută la curgerea sângelui, astfel că o cantitate mai mare de sânge va traversa regiunile pulmonare joase. Efectul forței de gravitație se extinde și asupra căilor aeriene intrapulmonare. Efectul gravitației asupra căilor aeriene pulmonare face ca în zonele pulmonare joase să pătrundă o cantitate mai mare de aer decât în cele superioare. Deoarece efectul gravitațional asupra irigației pulmonare este mai mare decât cel asupra

Scanned with OKEN Scanner

ventilației, există tendința unui debit sanguin excesiv (comparativ cu cel de aer) în regiunile pulmonare joase, ceea ce duce la un *dezechilibru ventilație–perfuzie*. Această problemă apare la animalele de talie mare, la care dimensiunile mari ale pulmonilor conduc la efecte gravitaționale substanțiale.

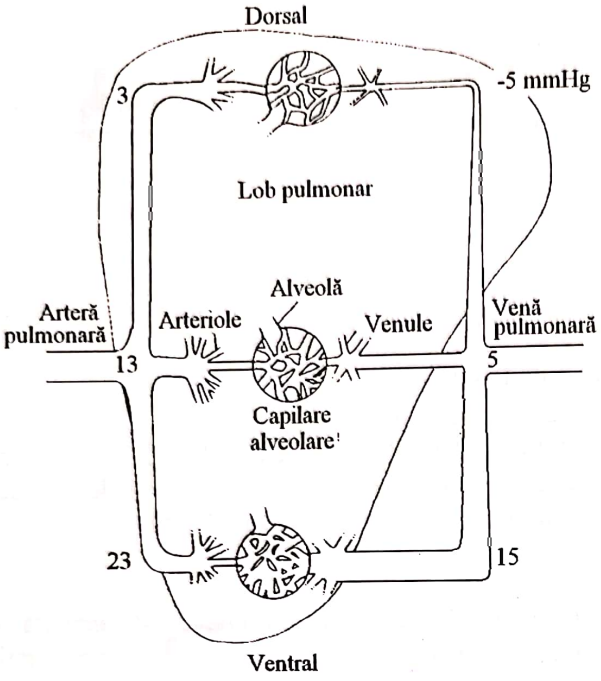


Figura 5.25. Efectul forței gravitaționale asupra presiunii sângelui în pulmoni. Gravitația presează asupra sângelui împingându-l către vasele inferioare, ceea ce duce la creșterea presiunii sângelui în vasele declive ale pulmonilor (vezi valorile din Figură). Din această cauză, vasele inferioare pulmonare sunt mai destinse, opun o rezistență mai scăzută la curgerea sângelui și transportă o cantitate mai mare de sânge decât vasele din zonele superioare ale pulmonilor (după Cunningham, J.G., 1993).

Vasoconstricția hipoxică: rolul în compensarea dezechilibrului ventilație – perfuzie

Vasoconstricția hipoxică este un mecanism care ajută la compensarea dezechilibrului ventilație – perfuzie determinat de gravitație sau de alte cauze. Vasele sanguine pulmonare sunt sensibile la concentrația locală a oxigenului (măsurată ca presiune parțială, PO_2). O PO_2 scăzută (hipoxie) determină vasoconstricție pulmonară. Vasoconstricția hipoxică se produce în toate regiunile pulmonare unde ventilația (aportul de aer proaspăt) este redusă comparativ cu irigația. Vasoconstricția mărește rezistența vaselor sanguine în zona pulmonară respectivă, reducând astfel presiunea de perfuzie. În acest fel, vasoconstricția hipoxică reface echilibrul ventilație–perfuzie.

Ca și alte mecanisme compensatoare, vasoconstricția hipoxică poate avea uneori efecte nedorite. Un exemplu este cel al scăderii ventilației în ambii pulmoni. Acest fenomen se produce în caz de astm sau de boli obstructive pulmonare cronice. Scăderea ventilației determină hipoxie pulmonară. Hipoxia determină vasoconstricție, care crește rezistența vasculară pulmonară. Creșterea rezistenței vasculare conduce la creșterea presiunii arteriale pulmonare pentru menținerea debitului sanguin pulmonar și respectiv, la hipertensiune pulmonară. Hipertensiunea pulmonară crește efortul ventriculului drept, ceea ce poate conduce în cazuri extreme la insuficiență ventriculară dreaptă.

Efectul variațiilor de presiune transmurală asupra rezistenței vasculare pulmonare

În respirația liniștită, presiunea intratoracică (intrapleurală) este mai mică decât presiunea atmosferică și devine tot mai subatmosferică în timpul inspirației. Astfel, în inspirație, vasele extra-alveolare (și căile respiratorii) tind să se dilate pasiv pe măsură ce presiunea intratoracică scade (fig. 5.26). Ca și presiunea intratoracică, presiunea alveolară variază în cursul ciclului respirator. În inspirație, vasele alveolare devin mai eliptice datorită tensionării mecanice a septului alveolar. Vasele eliptice, aplatizate, oferă o rezistență mai mare la curgere decât vasele circulare. Variațiile distensiei pulmonare din timpul inspirației prezintă astfel efecte opuse pe vasele alveolare și pe cele extra-alveolare. La volumul rezidual, rezistența vasculară pulmonară este crescută deoarece vasele extra-alveolare sunt îngustate. Pe măsură ce pulmonii se întind la capacitatea reziduală funcțională, rezistența scade în primul rând datorită dilatării vaselor extra-alveolare. Tensionarea pulmonară peste capacitatea reziduală funcțională crește din nou rezistența vasculară în principal datorită aplatizării capilarelor alveolare.

Scanned with OKEN Scanner

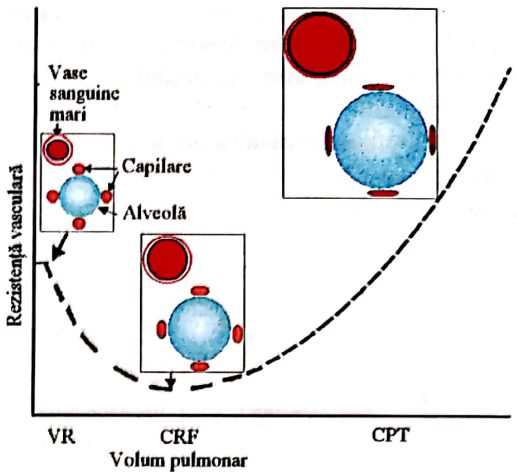


Figura 5.26. Curba variației rezistenței vasculare pulmonare în funcție de variația volumului pulmonar. La volum rezidual (VR), vasele extra-alveolare (vasele mari) sunt îngustate în timp ce vasele alveolare (capilarele) sunt destinse. La capacitatea pulmonară totală (CPT), vasele extra-alveolare sunt destinse, dar vasele alveolare sunt eliptice datorită tensionării septului alveolar. Rezistența vasculară minimă apare la capacitatea reziduală funcțională (CRF) (modificat, după Cunningham, J.G., *Textbook of veterinary physiology*, 1992).

Reglarea circulației sanguine pulmonare

Amplitudinea răspunsului vascular la acțiunea stimulilor nervoși și umorali este determinată de grosimea stratului muscular din structura arterelor pulmonare mici. Așa după cum a fost arătat anterior, grosimea acestui strat diferă cu specia. Creșterea presiunii vasculare pulmonare ca răspuns la hipoxia alveolară este mai mare la vacă decât la oaie datorită grosimii mai mari a stratului muscular din structura arterelor pulmonare.

Deși arterele pulmonare posedă o inervație dublă, simpatică și parasimpatică, rolul funcțional al inervației vegetative este încă insuficient cunoscut (Cunningham, 1992). Excitarea vagului pe fondul unui tonus vascular crescut provoacă vasodilatație pe calea receptorilor muscarinici. Această vasodilatație este dependentă de endoteliul vascular care sintetizează un factor de relaxare cu efect inhibitor asupra musculaturii netede vasculare. Stimularea simpaticului poate avea efect vasocontrictor sau vasodilatator în funcție de tonusul vascular preexistent. Când tonusul vascular este scăzut, stimularea simpaticului sau administrarea unui agonist α-adrenergic determină contracția musculaturii netede. Când tonusul vascular este ridicat, stimularea simpaticului determină vasodilatație prin β-receptori. Deși rolul funcțional al sistemului nervos vegetativ și al catecolaminelor circulante în reglarea tonusului vascular pulmonar este neclar se cunoaște că stimularea simpaticului în perioade de stres poate mări patul vascular pulmonar, crescând pulsatilitatea și îmbunătățind circulația în zonele slab perfuzate ale pulmonului.

Răspunsul motric al vaselor pulmonare la acțiunea diferiților mediatori chimici este prezentat în tabelul 5.6. Unii mediatori, cum ar fi catecolaminele, bradikinina și prostaglandinele, sunt metabolizați de către endoteliul vascular, astfel încât efectele lor pot fi modificate de starea funcțională a acestuia.

Efectele hipoxiei alveolare asupra arterelor pulmonare mici

Hipoxia alveolară apare în alveolele slab ventilate și are ca efect producerea unei vasoconstricții zonale. **Vasoconstricția hipoxică** zonală asigură redistribuirea sângelui către zonele pulmonare bine ventilate. Deși mecanismul vasoconstrictor hipoxic este prezent la toate speciile, amplitudinea sa variază. Acest răspuns este mai amplu la vacă și porc, mai slab la cal și foarte slab la oaie și câine. Vasoconstricția hipoxică este minimală la animalele care trăiesc la mare altitudine, în condiții de hipoxie.

La vacile crescute în regiunile montane, hipoxia de altitudine determină vasoconstricție pulmonară generalizată. Aceasta conduce la o creștere a presiunii arteriale pulmonare, intensificarea efortului ventriculului drept și insuficiență cardiacă dreaptă. Sindromul clinic este cunoscut sub numele de *boala pieptului* și este dominat de acumulări edematoase în regiunea pieptului. Vacile din rasa Holstein prezintă un răspuns vasoconstrictor puternic la hipoxia de altitudine, ceea ce în condiții de expunere cronică determină hipertrofia stratului muscular al arterelor pulmonare mici și hipertensiune pulmonară. Mecanismul vasoconstricției hipoxice este necunoscut. Se admite existența unei celule chemoreceptoare care să recunoască semnalul hipoxic, urmată de transformarea semnalului în răspuns contractil. Se pare că stimulul principal este hipoxia alveolară, și nu cea sanguină. Stimulul hipoxic ar avea o acțiune directă asupra

Scanned with OKEN Scanner

polarității membranei celulelor endoteliale sau chiar asupra răspunsului contractil, sau determină elaborarea din țesuturile perivasculare hipoxice a unor substanțe vasoactive, cum ar fi histamina, catecolaminele, angiotensina sau metaboliți ai acidului arahidonic (Cunningham, 1992 și Hăulică, 1996). Abilitatea hipoxiei alveolare locale de a reduce debitul sanguin local a fost demonstrată la câteva specii. În condiții de atelectazie, caracterizată de absența totală a ventilației într-o zonă pulmonară colapsată, debitul sanguin local este puternic redus prin închiderea vaselor pe măsură ce pulmonul se colapsează și prin vasoconstricție ca răspuns la hipoxia locală.

Tabelul 5.6

Efectele unor substanțe asupra motricității vaselor pulmonare
(Cunningham, 1992, Hofman și Meyer, 1996)

Denumirea	Acțiunea
Angiotensina II	Vasoconstricție
Histamina	Obișnuit vasoconstricție prin receptori H_1. Când tonusul vascular este crescut determină vasodilatație prin receptorii H_2. Acționează atât asupra arterelor cât și asupra venelor.
Serotonina	Vasoconstricție prin intermediul receptorilor S_2. Acționează numai asupra arterelor pulmonare.
Noradrenalina	Vasoconstricție prin cuplare cu receptorii α_1 și α_2.
Adrenalina	Vasoconstricție sau vasodilatație în funcție de tonusul vascular și de predominența receptorilor α sau β.
Isoproterenolul	Vasodilatație prin cuplare cu receptorii β
Acetilcolina	Vasodilatație când endoteliul este intact, vasoconstricție când endoteliul este modificat
Bradikinina	Acțiune variabilă, obișnuit vasodilatație. Acționează prin intermediul prostaglandinelor vasodilatatoare
$PGF_2\alpha$	Vasoconstricție
PGE_2 și PGI_2	Vasodilatație
Tromboxanul	Vasoconstricție
Leucotrienele	Obișnuit vasoconstricție

Filtrarea transcapilară pulmonară

Pulmonul **filtrează** în permanență limfă ca rezultat al mișcării nete de lichid din microvasculatura pulmonară în interstițiul pulmonar. Acest lichid este **reabsorbit** în circulația limfatică. Un dezechilibru filtrare/reabsorbție ar duce la acumularea de lichid în interstițiul pulmonar, cu creșterea distanței de difuziune și îngreunarea schimburilor gazoase. Forțele implicare în menținerea echilibrului filtrare-reabsorbție pulmonară sunt reprezentate de **presiunea hidrostatică** și **presiunea oncotică** microvasculară și interstițială (discutate în capitolul 3, *Sistemul cardiovascular*).

În figura 5.27 este prezentată schema unui vas capilar într-un interstițiu alveolar. Lichidul este filtrat între capilar și țesutul interstițial, pe marginea groasă a epiteliului alveolar, unde un strat de interstițiu este interpus între endoteliul vasului sanguin și membrana bazală a epiteliului alveolar. Pe marginea subțire a septului alveolar, endoteliul vascular împarte aceeași membrană bazală cu epiteliul alveolar, lipsind țesutul

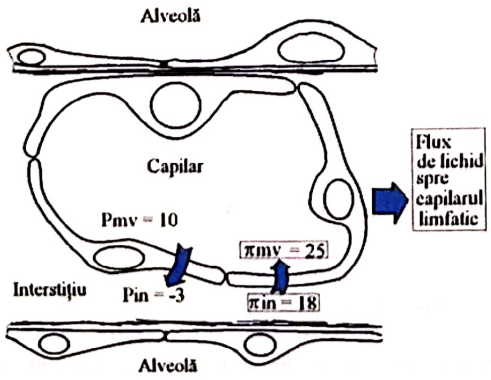


Figura 5.27. Schema unui capilar în septumul alveolar. La marginea superioară a schemei, capilarul și epiteliul alveolar împart aceeași membrană bazală. La marginea inferioară, endoteliul și alveola sunt separate de un strat de țesut interstițial. Sunt prezentate valorile presiunii hidrostatice interstițiale și microvasculare (Pin și Pmv) precum și valorile presiunii oncotice interstițiale și microvasculare (πin și πmv).

Scanned with OKEN Scanner

interstiţial. Mişcarea lichidului în afara capilarului se produce prin spaţiul dintre celulele epiteliale, acest spaţiu fiind însă prea mic pentru a permite trecerea unor macromolecule. Macromoleculele traversează endoteliul capilar probabil sub formă de vezicule care pot fuziona cu canalele transendoteliale. Epiteliul alveolar este mai puţin permeabil decât endoteliul capilar, astfel că lichidul interstiţial nu se scurge în alveole, cu excepţia situaţiilor în care epiteliul alveolar este lezat sau are loc o acumulare considerabilă de lichid interstiţial. Trecerea lichidului prin traversul endotelial se face conform **ecuaţiei lui Starling**:

$$\dot{Q}f = Kf\,[(Pmv - Pin) - \sigma(\pi mv - \pi in)] \qquad (5.28)$$

unde:

$\dot{Q}f$ – debitul de fluid care traversează endoteliul capilar pulmonar;

Kf – coeficient de filtrare transcapilară;

Pmv şi Pin – presiunea hidrostatică microvasculară şi, respectiv, interstiţială;

πmv şi πin – presiunea oncotică microvasculară şi, respectiv, interstiţială;

σ – coeficient de reflexie coloidală[5].

Fluxul de lichid capilar-interstiţiu variază cu *presiunile hidrostatice* şi *oncotice vasculare* şi *interstiţiale* precum şi cu *permeabilitatea vasculară*. Presiunea hidrostatică vasculară creşte în caz de insuficienţă cardiacă stângă, ducând la edem pulmonar. *Creşterea debitului de filtrare* şi *edemul pulmonar* pot apare şi ca urmare a scăderii presiunii oncotice, consecinţă a hrănirii insuficiente sau a administrării intravenoase a unor cantităţi mari de lichide. *Permeabilitatea vasculară* crescută apare în boli inflamatorii (pneumonie) ca efect al unor produşi neutrofilici (de exemplu, radicali de oxigen toxici) asupra endoteliului vascular. Plasma bogată în proteine se scurge în interstiţiu, unde determină o concentraţie proteică ridicată, creşterea presiunii oncotice şi a fluxului de apă dinspre sânge spre interstiţiu.

Lichidul filtrat de capilare se deplasează spre ţesuturile perivascular şi peribronhial, unde sunt localizate vase limfatice, pătrunzând în acestea. Transportul lichidului prin vasele limfatice se face pe baza motricităţii acestora şi pe baza acţiunii de pompă a pulmonilor în timpul respiraţiei. Vasele limfatice, ca şi spaţiile perivasculare şi peribronhiale, pot acumula cantităţi mari de filtrat, ducând la edem pulmonar. Când capacitatea acestor structuri este depăşită, lichidul poate pătrunde în alveole prin traversul epiteliului alveolar sau prin traversul bronhiolelor.

Producerea lichidului pleural

Lichidul pleural este produs prin filtrarea plasmei din capilarele pleurelor parietală şi viscerală. Deşi conţinutul în proteină al lichidului pleural este scăzut (1,5 g/dL), direcţia de filtrare conform ecuaţiei lui Starling este dinspre sânge spre spaţiul pleural. Lichidul pleural este recirculat prin intermediul vaselor limfatice care comunică cu spaţiul pleural prin intermediul unor pori. O acumulare excesivă de lichid în cavităţile pleurale are loc când presiunea în capilare este crescută sau când permeabilitatea vasculară este ridicată, ca în pleurite. Prin acumularea de fibrină în grosimea pleurei, limfaticele sunt obturate, făcând imposibil drenajul spaţiului pleural, cu acumularea unor cantităţi mari de lichid în cavitatea pleurală.

TRANSPORTUL SANGUIN AL GAZELOR RESPIRATORII

TRANSPORTUL OXIGENULUI

Oxigenul este transportat sub două forme: liber (dizolvat în plasmă) şi combinat cu hemoglobina.

[5] O proteină care nu poate traversa membrana de difuziune este *reflectată* de membrana respectivă. Când întrega cantitate de proteină este reflectată, coeficientul ei de reflexie este 1. Coeficientul de reflexie variază teoretic între 0 şi 1, dar valorile normale sunt cuprinse între 0,7 şi 0,8.

Scanned with OKEN Scanner

Forma dizolvată de transport al oxigenului

Oxigenul din aerul alveolar difuzează în capilarul sanguin până la realizarea echilibrului de difuziune între aer şi sânge. Deşi cantitatea totală de oxigen dizolvat în plasmă este mică, aceasta creşte proporţional cu presiunea parţială: la PO_2 de 1 mmHg în plasmă se dizolvă 0,003 mL oxigen per decilitru sânge în timp ce la PO_2 de 100 mmHg cantitatea de oxigen dizolvat în plasmă este de 0,3 mL/dL sânge. Dacă un animal respiră o atmosferă de oxigen pur, în care PO_2 este de 600 mmHg, în plasma acestuia se dizolvă o cantitate de oxigen de 1,8 mL/dL sânge. Deşi mică, această cantitate de oxigen este importantă în caz de intoxicaţii cu substanţe care blochează legarea oxigenului de hemoglobină, când singura formă de transport a oxigenului este cea dizolvată.

Forma combinată de transport al oxigenului

Oxigenul se dizolvă în plasmă dar, fiind slab solubil, este necesară existenţa unei substanţe care să-l transporte într-o formă combinată şi în cantitate mare de la plămâni la ţesuturi. Această substanţă este *hemoglobina*.

Fiecare moleculă de hemoglobină se poate combina reversibil, printr-o reacţie de oxigenare, cu patru molecule de oxigen. Cantitatea de oxigen combinat cu hemoglobina variază cu presiunea parţială a oxigenului. Curba de oxigenare a hemoglobinei are formă sigmoidă, spre deosebire de forma curbei de dizolvare a oxigenului în plasmă care este lineară. Legarea oxigenului se face în patru etape, afinitatea pentru oxigen a unui hem fiind influenţată de oxigenarea celorlalţi hemi. Combinarea oxigenului cu primul hem creşte afinitatea celui de-al doilea pentru oxigen ş.a.m.d., astfel încât al patrulea hem are o afinitate de 125 de ori mai mare comparativ cu primul. Aceste interacţiuni hem-hem sunt responsabile de aspectul sigmoid al curbei de disociere a oxihemoglobinei.

Cantitatea de oxigen combinat cu hemoglobina este influenţată de PO_2 din aerul alveolar. La valori ale PO_2 de peste 70 mmHg, curba de disociere a oxihemoglobinei este virtual plată, hemoglobina fiind saturată cu oxigen. Creşterea peste 70 mmHg a PO_2 determină combinarea doar a unei mici cantităţi de hemoglobină cu oxigenul. Forma plată a curbei de disociere la valori ale PO_2 de aproximativ 70 mmHg permite saturarea hemoglobinei cu oxigen chiar în condiţiile deplasării animalelor la altitudini moderate. Saturarea cu oxigen se face gradat, combinându-se întâi primul hem de la toate moleculele de hemoglobină, apoi al doilea ş.a.m.d.

Un gram de hemoglobină poate lega până la 1,39 mL oxigen; astfel că un decilitru de sânge care conţine 10–15 g hemoglobină poate transporta 13,9–21 mL oxigen. Cantitatea de oxigen care poate fi legată de hemoglobină se numeşte *capacitate de oxigenare a sângelui*. Creşterea cantităţii de hemoglobină din sânge determină creşterea capacităţii de oxigenare (fig. 5.28). Aceasta se realizează în timpul efortului prin contracţia splinei, contracţie care forţează trecerea în circulaţia sanguină a hematiilor pe care le depozitează.

Sub valoarea de 60 mmHg a PO_2, curba de disociere a hemoglobinei are o pantă abruptă. Scăderea valorii PO_2 sub 60 mmHg se realizează în ţesuturi permiţând descărcarea oxigenului din sânge. Valoarea PO_2 în ţesuturi variază cu intensitatea proceselor metabolice şi cu debitul sanguin, fiind în medie de 40 mmHg (PvO_2). La o valoare de 40 mmHg a PO_2, sângele descarcă un procent de 25% din oxigenul pe care îl

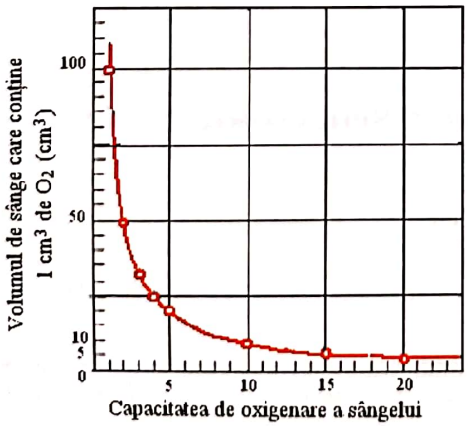


Figura 5.28. Volumul de sânge necesar pentru transportul unui cm^3 O_2 variază invers proporţional cu capacitatea de transport, iar capacitatea de transport este o funcţie a conţinutului în hemoglobină al sângelui.

Scanned with OKEN Scanner

transportă. În cazul țesuturilor cu activitate metabolică mai intensă, în care PO_2 are o valoare sub 40 mmHg, cantitatea de oxigen descărcat este mai mare. Oxigenul rămas în combinație cu hemoglobina formează o rezervă din care poate fi eliberat în caz de urgență.

Curba de disociere a oxihemoglobinei. Factori de influență

Variația procentului de saturație cu oxigen al hemoglobinei în funcție de PO_2 reprezintă curba de disociere a oxihemoglobinei. Hemoglobina care părăsește pulmonii este saturată cu oxigen peste 95% la animalele aflate la nivelul mării. Procentul de saturație cu oxigen al hemoglobinei din sângele venos (la PO_2 = 40 mmHg) este de 75.

Deși la toate mamiferele curba de disociere a oxihemoglobinei are formă sigmoidă, poziția curbei față de diferite valori ale PO_2 variază. Această poziție poate fi precizată prin măsurarea valorii presiunii parțiale a oxigenului la care saturarea hemoglobinei cu oxigen este de 50% (P_{50}). Poziția curbei de disociere a oxihemoglobinei, adică afinitatea pentru oxigen a hemoglobinei, este afectată în principal de temperatură, pH, concentrația în CO_2 a sângelui, concentrația eritrocitelor în fosfați organici, specie și altitudine.

Efectul temperaturii

Creșterea temperaturii sângelui scade afinitatea hemoglobinei pentru O_2, ceea ce deplasează curba de disociere a oxihemoglobinei spre dreapta (crește P_{50}) favorizând descărcarea oxigenului din oxihemoglobină. Această scădere a afinității hemoglobinei pentru oxigen se datorează faptului că temperatura ridicată slăbește legătura dintre hemoglobină și oxigen. Invers, scăderea temperaturii sângelui (în hipotermie, de exemplu) deplasează curba de disociere a oxihemoglobinei spre stânga. Efectul temperaturii asupra afinității hemoglobinei pentru oxigen prezintă importanță fiziologică: creșterea temperaturii sângelui însoțește de regulă o rată metabolică ridicată, respectiv un necesar de oxigen ridicat.

Efectul bioxidului de carbon și al pH-ului

Creșterea concentrației bioxidului de carbon sau a diferiților acizi plasmatici scade afinitatea hemoglobinei pentru oxigen deplasând curba de disociere a oxihemoglobinei spre dreapta (fig. 5.29). Semnificația acestei deplasări este aceea că o concentrație mai ridicată a bioxidului de carbon determină eliberarea unei cantități mai mari de oxigen. Acest efect al pH-ului scăzut asupra curbei de disociere a oxihemoglobinei este cunoscut sub numele de **efect Bohr**. Efectul Bohr se datorează în parte combinării CO_2 cu hemoglobina, dar în cea mai mare parte producerii de H^+ (prin formarea și disocierea de H_2CO_3) care scad pH-ul. Schimbările de pH modifică structura hemoglobinei, afectând capacitatea de legare a oxigenului.

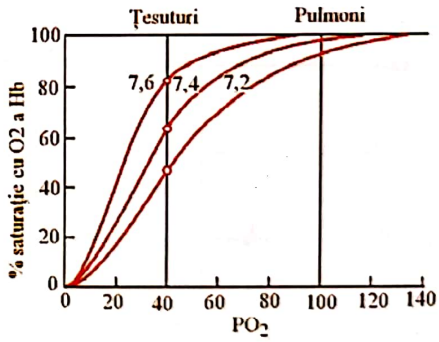


Figura 5.29. Efectul pH-ului asupra curbei de disociere a oxihemoglobinei. Scăderea pH-ului determină deplasarea curbei spre dreapta favorizând eliberarea oxigenului. În țesuturi, acest efect este mai puternic, datorită unei PO_2 mai scăzute (aproximativ 65 mmHg), decât în pulmoni, unde PO_2 este de aproximativ 90 mmHg.

Efectul Bohr nu are aceleași valori la toate speciile. O anumită variație a pH-ului produce o deplasare mai mare a curbei la mamiferele mici decât la mamiferele mari, probabil pentru a sigura descărcarea unei cantități mai mari de oxigen în condițiile unor procese metabolice mai intense, caracterizate de producții mai mari de bioxid de carbon. Efectul bioxidului de carbon asupra afinității hemoglobinei pentru oxigen nu se datorează în totalitate modificării pH-ului. Creșterea concentrației bioxidului de carbon în condițiile menținerii constante a pH-ului într-o probă de sânge prin utilizarea deferitelor sisteme tampon determină, de asemenea, deplasarea spre dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei. Cu alte cuvinte, bioxidul de carbon scade afinitatea hemoglobinei pentru oxigen chiar în condițiile menținerii constante a pH-ului.

Scanned with OKEN Scanner

Efectul fosfaţilor organici

Funcţia eritrocitelor de transport al gazelor respiratorii este în legătură strânsă cu rata metabolică a acestor celule. Mult timp eritrocitele au fost considerate celule aproape inerte, cu o activitate metabolică redusă. Totuşi eritrocitele prezintă un intens metabolism al glucidelor, esenţial nu doar pentru asigurarea energiei necesare proceselor metabolice eritrocitare ci şi cu profunde efecte asupra funcţiei de transport al oxigenului.

Eritrocitele au un conţinut ridicat în ATP şi în 2,4-difosfoglicerat (DPG). Prezenţa acestor fosfaţi organici explică de ce o soluţie pură de hemoglobină are o afinitate pentru oxigen mult mai mare decât cea a sângelui integral. Adăugarea unor fosfaţi organici cum ar fi DPG şi ATP într-o soluţie de hemoglobină scade afinitatea hemoglobinei pentru O_2 (deplasează curba de disociere a hemoglobinei spre dreapta). În eritrocite, DPG are o concentraţie molară echivalentă cu a hemoglobinei, dar mult mai mare decât în alte celule. DPG reglează combinarea hemoglobinei cu oxigenul. Când concentraţia DPG este mare, ca în condiţii de anaerobioză, curba de disociere a hemoglobinei este deplasată spre dreapta (P_{50} creşte), favorizând eliberarea oxigenului. Invers, scăderea concentraţiei DPG, ca în cazul sângelui aflat în organele de depozit, deplasează curba spre stânga. Concentraţia în DPG este mai ridicată la oamenii care trăiesc la altitudine ridicată decât la cei care trăiesc la nivelul mării. În consecinţă are loc o deplasare spre dreapta a curbei de disociere a oxigenului la altitudine ridicată. La rumegătoare, DPG nu are efect asupra curbei de disociere a hemoglobinei în timp ce la elefant efectul acestuia este slab.

Eritrocitele diferitelor specii de animale au un conţinut diferit în DPG. Eritrocitele de om, cal, câine, iepure şi cobai au un conţinut ridicat în DPG. În schimb, eritrocitele de oaie, capră, vacă şi pisică au un conţinut scăzut de DPG, hemoglobina acestor specii interacţionând slab cu DPG.

Efectul taliei speciei asupra curbei de disociere

La speciile de mamifere de talie mare, curba de disociere a oxihemoglobinei este deplasată la stânga faţă de cea a speciilor de talie mică (fig. 5.30). Altfel spus, sângele animalelor de talie mică eliberează oxigenul mai rapid decât cel al animalelor de talie mare. La animalele de talie mică, pentru eliberarea aceleiaşi cantităţi de oxigen, presiunea parţială a oxigenului este mai mică decât la animalele de talie mare. Diferenţa de presiune este în relaţie cu rata metabolică a speciilor: animalele de talie mică au o rată metabolică mai mare decât cele de talie mare. De exemplu, consumul de oxigen al unui cal de 700 Kg este de 1,7 µL O_2/g/min, iar cel al unui şoarece de 20 g este de 28 µL O_2/g/min. Astfel, consumul de oxigen al unui gram de ţesut de şoarece este de aproximativ 16 ori mai mare decât al unui gram de ţesut de cal. O cale de a asigura descărcarea unei cantităţi mari de oxigen este afinitatea specific scăzută a hemoglobinei de şoarece pentru oxigen[6].

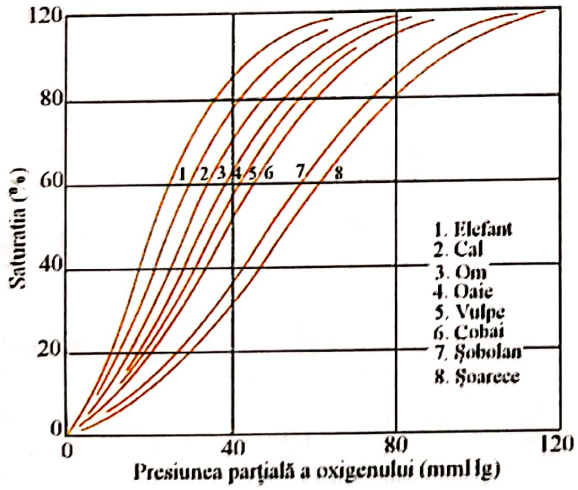


Figura 5.30. Curbele de disociere a oxihemoglobinei la specii de diferite talii. La acelaşi *p*H şi concentraţie a CO_2, hemoglobina animalelor de talie mică are o afinitate mai redusă pentru oxigen. Aceasta ajută la descărcarea unei cantităţi mai mari de oxigen în ţesuturi în vederea susţinerii unei rate metabolice ridicate la animalele de talie mică (după Schmidt-Nielsen, K., *Animal physiology: Adaptation and environment*, 3rd edition, Cambridge University Press, 1983).

[6] O altă cale de a asigura descărcarea unei cantităţi mari de oxigen către ţesuturi la speciile de talie mică este crearea unei densităţi capilare mai mari şi, în consecinţă, reducerea distanţei de difuziune a oxigenului. Astfel, pe secţiune, 1 mm^2 de ţesut muscular de şoarece conţine circa 2 000 de capilare în timp ce la cal conţine doar circa 1 000 de capilare.

Scanned with OKEN Scanner

Efectul altitudinii

Presiunea atmosferică scăzută la altitudini ridicate determină o presiune parțială a oxigenului mai scăzută decât la nivelul mării. Animalele native în mediu cu deficit de oxigen și-au perfecționat mecanisme de adaptare. Unul dintre acestea este formarea unei hemoglobine cu afinitate mai mare pentru oxigen (curba de disociere deplasată spre stânga). Hemoglobina acestor animale este capabilă să fixeze oxigen în condiții de presiune atmosferică scăzută. De exemplu, gâsca cu dungi pe cap care zboară deasupra Himalaiei în timpul migrației din Siberia spre India prezintă o P_{50} cu 10 mmHg mai redusă decât cea a animalelor care trăiesc obișnuit la altitudine medie. Chiar în condițiile nașterii și creșterii la altitudine scăzută, aceste specii sintetizează aceeași hemoglobină cu afinitate ridicată pentru oxigen, sinteza fiind condiționată de factori genetici. Deplasarea omului la altitudine ridicată este urmată de procese de adaptare, dar această adaptare nu include și creșterea afinității hemoglobinei pentru oxigen. Paradoxal, în urma adaptării la altitudine ridicată, curba de disociere a hemoglobinei la om se deplasează spre dreapta. Explicația este aceea a creșterii conținutului eritrocitar în DPG.

Combinații ale hemoglobinei cu substanțe toxice

Monoxidul de carbon se leagă de molecula de hemoglobină în același punct ca și oxigenul formând carboxihemoglobina (HbCO). Afinitatea hemoglobinei pentru monoxid de carbon este de 200 de ori mai mare decât pentru oxigen. Respirarea unei atmosfere cu o concentrație de CO sub 1% poate conduce la saturarea hemoglobinei cu CO. Din fericire, această concentrație scăzută trebuie respirată un timp relativ îndelungat pentru saturarea hemoglobinei. Astfel, toxicitatea CO nu este imediată. Monoxidul de carbon nu numai că reduce conținutul în oxigen al sângelui, dar determină și deplasarea la stânga a curbei de disociere, astfel că eliberarea restului de oxigen din hemoglobină către țesuturi este îngreunată. Aceasta face ca o concentrație de 50% HbCO să fie mortală în timp ce o anemie de 7,5 g Hb/dL sânge este suportată.

TRANSPORTUL BIOXIDULUI DE CARBON

Ca și oxigenul, bioxidul de carbon este transportat de către sânge sub două forme: liber și combinat. Spre deosebire de oxigen care este legat chimic numai de hemoglobină, bioxidul de carbon este transportat sub forma a două combinații chimice (fig. 5.31). Deoarece bioxidul de carbon este produs în țesuturi, PCO_2 din țesuturi este mai mare decât PCO_2 din sângele care pătrunde în capilarele acestora. Bioxidul de carbon difuzează în panta gradientului de concentrație din țesuturi în sânge. În sângele care părăsește țesuturile, PCO_2 crește de la 40 mmHg la aproximativ 46 mmHg, valoarea exactă fiind dependentă de debitul sanguin și intensitatea proceselor metabolice.

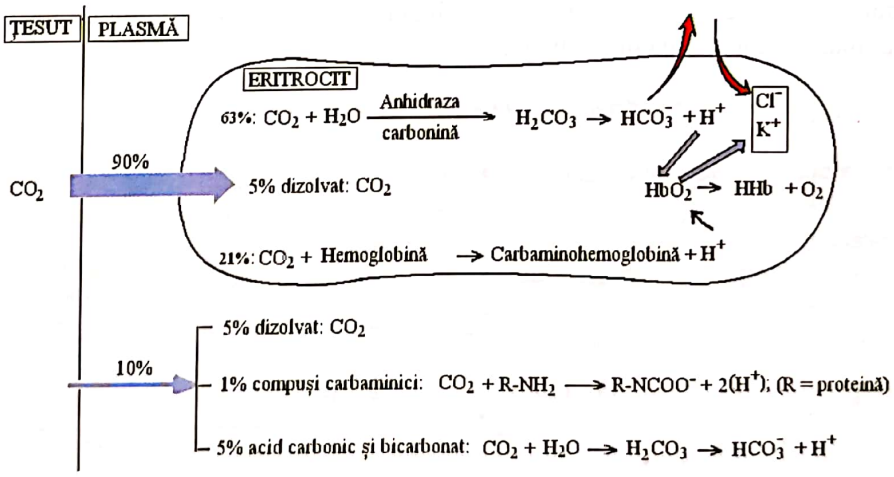


Figura 5.31. Formele și căile de transport al CO_2 în sânge: sensul reacțiilor din schemă se inversează când sângele ajunge în pulmoni și CO_2 difuzează în aerul alveolar (original).

Aproximativ 5% din CO_2 care pătrunde în sânge este transportat dizolvat în plasmă. Majoritatea CO_2 difuzează în eritrocite unde cea mai mare parte (63%) se combină cu apa (*reacția de hidratare*) formând acidul carbonic, care disociază:

Scanned with OKEN Scanner

$$H_2O + CO_2 \longleftrightarrow H_2CO_3 \longleftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

Această reacție se desfășoară și în plasmă în procent de 5% din totalul CO_2 difuzat, dar în eritrocite, prezența anhidrazei carbonice accelerează hidratarea CO_2 de câteva sute de ori.

Ionizarea acidului carbonic are loc rapid, iar ionii de H^+ și HCO_3^- se acumulează în eritrocit. Reacția fiind reversibilă, desfășurarea spre dreapta este asigurată de tamponarea continuă a H^+ de către hemoglobină, H^+ înlocuind K^+ care se combină cu HCO_3^-. Cea mai mare parte (70%) din HCO_3^- difuzează în afara hematiei în panta gradientului de concentrație, locul acestuia fiind luat de Cl^- pentru menținerea **echilibrului de membrană Gibs-Donnan**. În hematie, Cl^- se combină cu K^+ eliberat de HbO_2. În acest fel, hematiile din sângele venos conțin un exces de Cl^-. HCO_3^- și Cl^- cresc osmolaritatea hematiilor (probabil prin formarea de bicarbonat de potasiu și clorură de potasiu, substanțe active osmotic), ducând la pătrunderea apei din plasmă în acestea, creșterea volumului lor și creșterea hematocritului venos cu 3% față de cel arterial. În alveola pulmonară, Cl^- migrează în sens invers, părăsind hematia. Migrația Cl^- prin membrana hematiei spre exteriorul acesteia în pulmoni și spre interiorul ei în țesuturi poartă numele de **fenomenul de membrană Hamburger**.

Cea de-a două formă combinată de transport a CO_2 este reprezentată de compuși carbaminici. Aceștia rezultă din reacția CO_2 cu grupările $-NH_2$ ale proteinelor, în special hemoglobina, dar și proteinele plasmatice. Compușii carbaminici sunt responsabili de schimbul a 20–30% din CO_2 între țesuturi și pulmoni.

Când sângele venos ajunge la capilarele pulmonare, bioxidul de carbon difuzează din hematii și plasmă în aerul alveolar, inversând sensul reacțiilor.

Creșterea PO_2 în sânge micșorează capacitatea de transport pentru CO_2. Acest efect are următoarele cauze (Hefco, 1997): prin proprietățile acide, oxigemoglobina 1) diminuează afinitatea Hb față de CO_2 și 2) crește pH-ul sângelui ducând la formarea unei cantități mai mari de acid carbonic din bicarbonat și disocierea acestuia cu eliberarea de CO_2 ce se elimină prin pulmoni. În această situație, oxihemoglobina formată în pulmoni favorizează eliberarea CO_2 din hematii în plasmă și difuzarea lui în aerul alveolar. În țesuturi, hemoglobina dezoxigenată fiind un acid mai slab decât oxihemoglobina are proprietăți tampon mai bune, se combină mai ușor cu H^+, facilitând formarea de HCO_3^- din CO_2. Astfel, hemoglobina din țesuturi favorizează legarea CO_2. Efectul oxihemoglobinei de favorizare a eliminării CO_2 din sânge se numește **efect Haldane**. Prin efectul Haldane se dublează cantitatea de CO_2 epurat prin pulmoni și cea fixată în țesuturi.

În figura 5.32 este prezentată variația conținutului în CO_2 al sângelui în funcție de PCO_2. Curbele prezintă PCO_2 pentru sângele slab oxigenat și sângele bine oxigenat. Între limitele fiziologice, curbele sunt în cea mai mare parte lineare și nu prezintă un platou. CO_2 poate fi adăugat în sânge atâta timp cât se menține capacitatea tampon. Conținutul mai mare în CO_2 al sângelui slab oxigenat rezultă din capacitatea tampon a hemoglobinei mai mare decât a oxihemoglobinei.

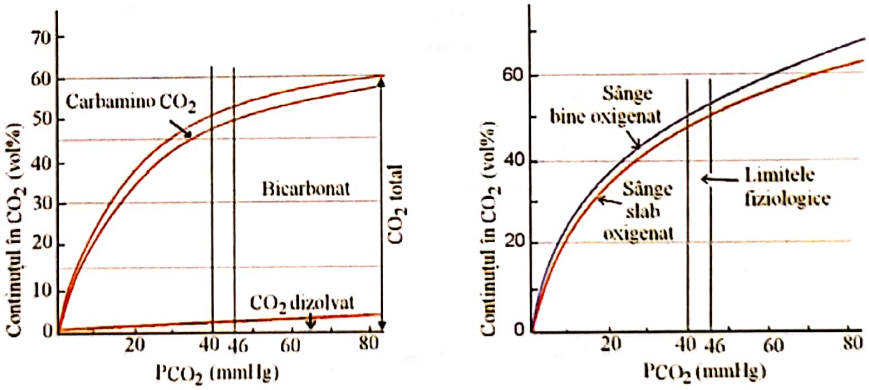


Figura 5.32. *Stânga*: conținutul în CO_2 dizolvat, HCO_3^-, carbamino CO_2 și CO_2 total al sângelui în funcție de PCO_2. Conținutul în CO_2 dizolvat crește linear în timp ce curba conținutului în celelalte forme de transport al CO_2 este parabolică. 40–46 mmHg reprezintă limitele fiziologice de variație a conținutului total în CO_2 al sângelui. *Dreapta*: efectul Haldane – sângele slab oxigenat are o capacitate de transport al CO_2 mai mare decât a sângelui bine oxigenat.

Scanned with OKEN Scanner

TRANSPORTUL GAZELOR RESPIRATORII ÎN TIMPUL EFORTULUI

Cantitatea de gaze transportată de sânge nu este constantă ci variază cu intensitatea proceselor metabolice. La un cal în galop, consumul de oxigen poate depăşi de 30 de ori consumul din timpul repausului. În parte, cerinţele suplimentare de transport gazos sunt acoperite prin creşterea efortului cardiac, determinând creşterea debitului sanguin pulmonar funcţional şi în consecinţă preluarea unei cantităţi mai mari de oxigen din aerul alveolar. O parte din efortul cardiac se răsfrânge asupra debitului sanguin muscular, care poate creşte de peste 20 ori.

Cerinţele crescute de oxigen în efort sunt acoperite şi prin creşterea numărului de hematii circulante, creştere realizată prin contracţiile splinei şi punerea în circulaţie a hematiilor depozitate în aceasta. Prin eliberarea în circulaţie a hematiilor depozitate în splină, hematocritul poate creşte de la 35% la 50%. Creşterea exagerată a hematocritului nu este avantajoasă deoarece determină creşterea vâscozităţii sângelui, obligând cordul la efort suplimentar. Muşchiul însuşi extrage din sânge un procent de oxigen mai mare în efort decât în repaus. PO_2 muscular scade în efort datorită intensităţii mai mari a proceselor metabolice. Aceasta duce la creşterea eliberării oxigenului şi la creşterea diferenţei arterio-venoase a conţinutului în oxigen. În plus, mioglobina asigură depozitarea unei cantităţi de oxigen. Mioglobina este un pigment care conţine fier ca şi hemoglobina dar, spre deosebire de hemoglobină, conţine în moleculă doar un hem. Ca urmare, curba de disociere a mioglobinei este lineară. Afinitatea mioglobinei pentru oxigen asigură saturarea acesteia în procent de 75% la PO_2 de 20 mmHg; panta cea mai mare a curbei de disociere fiind la PO_2 de 5 mmHg. Datorită acestor caracteristici de disociere, mioglobina eliberează oxigenul numai când PO_2 intracelular este scăzută. Mioglobina se află în cantitate mai mare în fibrele musculare cu contracţie rapidă, concentraţia ei crescând prin antrenament.

În concluzie, cerinţele crescute de oxigen din timpul efortului sunt asigurate prin creşterea debitului sanguin, a hematocritului, a extracţiei de oxigen din sânge şi într-un grad mai redus prin eliberarea crescută a oxigenului din mioglobină.

CONTROLUL RESPIRAŢIEI

Mecanismele de control al respiraţiei monitorizează tensiunea gazelor sanguine şi pH-ul sângelui, efortul fiind exercitat de muşchii respiratori asupra pulmonilor. Factorii de reglare a respiraţiei sunt nervoşi şi umorali. Respiraţia este controlată pe baza a două categorii de reflexe: *neurogenice* şi *chemoreceptoare* (Hofman, 2002).

CONTROLUL BULBO-PONTIN AL RESPIRAŢIEI

Controlul nervos al respiraţiei se bazează pe reflexe. Componentele de bază ale sistemului de control nervos al respiraţiei sunt: centrii nervoşi, receptorii şi efectorii (fig. 5.33). Centrii nervoşi ai respiraţiei sunt amplasaţi în trunchiul cerebral. Informaţiile care sosesc la centrii respiratori provin de la trei categorii de receptori: 1) chemoreceptori centrali şi periferici, 2) mecanoreceptorii din pulmoni şi căile respiratorii; 3) proprioceptorii muşchilor respiratori. Centrii nervoşi bulbopontini primesc aferenţe şi de la centrii nervoşi supraiacenţi. Chemoreceptorii sunt sensibili la variaţiile de tensiune ale gazelor respiratorii şi la variaţiile de

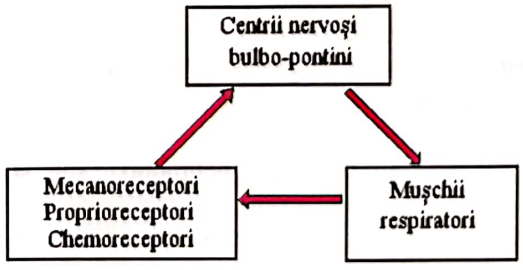


Figura 5.33. Principalele componente ale sistemului de control nervos al respiraţiei: centrul nervos integrator, receptorul (afector, transductor) şi efectorul.

Scanned with OKEN Scanner

pH sanguin. Mecanoreceptorii monitorizează gradul de întindere a pulmonilor, căilor respiratorii şi vaselor sanguine. Proprioceptorii (receptorii de întindere) ai muşchilor respiratori monitorizează efortul respirator. Efectorii sunt muşchii respiratori (intercostalii interni şi externi, diafragma).

CENTRII NERVOŞI BULBO-PONTINI AI RESPIRAŢIEI. REFLEXE NEUROGENE

Centrii nervoşi responsabili de menţinerea ritmicităţii respiraţiei au fost identificaţi prin transecţiuni encefalice (fig. 5.34).

Transecţiunea 1, între măduva spinării şi bulbul rahidian, determină oprirea respiraţiei (apnee), demonstrând că ritmicitatea respiraţiei îşi are originea în encefal, nu în măduva spinării.

Transecţiunea 2, între bulbul rahidian şi punte, are ca efect o respiraţie neregulată, gâfâitoare, cu variaţii ale frecvenţei şi ale VRC, neafectată de vagotomie. Această secţiune sugerează că în bulbul rahidian se află centri nervoşi ce pot asigura singuri ritmicitatea respiraţiei.

Transecţiunea 3, între treimea superioară a punţii şi treimea mijlocie a acesteia, are ca efect scăderea frecvenţei respiratorii şi creşterea VRC (respiraţie amplă şi rară) în condiţiile în care vagii rămân intacţi. În urma suprimării aferenţelor vagale către centrii bulbari, acest efect este amplificat, manifestându-se sub formă de **apneuză**. **Apneuza** este o inspiraţie prelungită ca urmare a unei contracţii continue a muşchilor inspiratori. Producerea apneuzei în urma deferentizării vagale sugerează că în treimea superioară a punţii se află un centru nervos care produce *inspiraţie prelungită*.

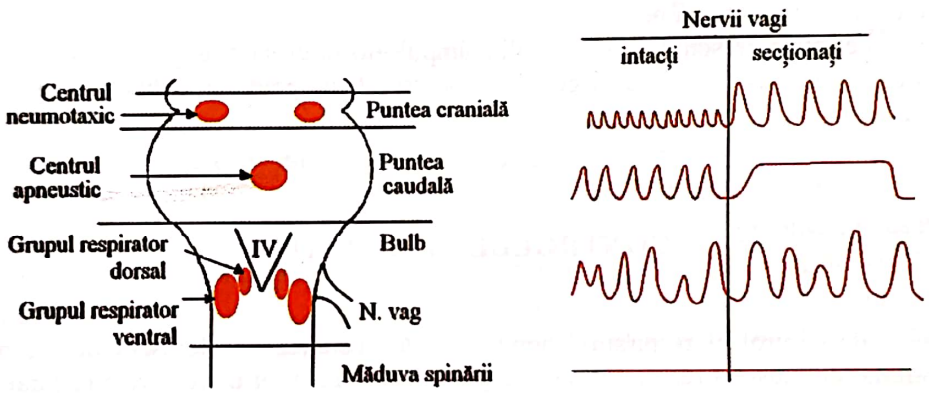


Figura 5.34. Identificarea prin transsecţiune mezencefalică a centrilor nervoşi respiratori: *stânga* – nivelul fiecărei secţiuni indicat prin linii orizontale; *dreapta* – efectele grafice asupra mişcărilor respiratorii, în condiţiile păstrării nervilor vagi şi în condiţiile secţionării vagilor.

Transecţiunea 4, între punte şi mezencefal, afectează slab sau nu afectează frecvenţa respiratorie şi VRC în condiţiile păstrării intacte a vagilor, dar determină o scădere a frecvenţei respiratorii şi creştere a VRC (respiraţie amplă şi rară) în urma secţionării nervilor vagi. Această secţiune arată că centrii respiratori nu au localizare suprapontină, iar în treimea superioară a punţii se află un centru care inhibă periodic inspiraţia comutând trecerea pe expiraţie, *centrul off-swich* sau *centrul pneumotaxic*.

Apneuza apare când centrii bulbari sunt lipsiţi de controlul pontin *off switch* şi de informaţiile vagale. Activitatea centrului apneustic este dominată de centrul pneumotaxic. Astfel, evidenţierea funcţională a centrului apneustic a putut fi realizată numai prin suprimarea conexiunilor cu centrul pneumotaxic şi cu nervii vagi.

Au fost identificaţi patru centri respiratori: 1) centrul pneumotaxic, localizat în porţiunea rostrală a punţii; 2) centrul apneustic, localizat în puntea caudală, 3) grupul respirator dorsal, localizat în bulbul rahidian, 4) grupul respirator ventral, localizat tot în bulbul rahidian.

Centrul pneumotaxic

Neuronii centrului pneumotaxic sunt stimulaţi de către neuronii grupului respirator dorsal şi îşi exercită influenţa asupra neuronilor grupului respirator ventral. Se consideră că acest centru modulează sensibilitatea centrului respirator bulbar la stimulii care activează terminarea inspiraţiei şi facilitează expiraţia.

Scanned with OKEN Scanner

Centrul apneustic

Dintre toți centrii respiratori, centrul apneustic este cel mai puțin cunoscut; în consecință nu există un consens în privința rolului său. Centrul apneustic stimulează neuronii inspiratori determinând inspirație profundă (apneuzis).

Grupul respirator dorsal (GRD)

Neuronii acestui grup sunt localizați în porțiunea ventro-laterală a nucleului tractusului solitar din bulb. Neuronii GRD sunt asociați cu activitatea inspiratorie. Grupul conține două tipuri de neuroni. Un tip de neuroni se proiectează în principal asupra motoneuronilor spinali frenici (pentru contracția diafragmei), dar și asupra centrului pneumotaxic și a GRV. Neuronii celui de-al doilea tip sunt în principal interneuroni cu acțiune inhibitoare asupra primului. Neuronii celui de-al doilea tip sunt stimulați de către aferențe sosite de la receptorii pulmonari excitați în timpul inspirației. De aceea GRD joacă un important rol în terminarea inspirației.

Grupul respirator ventral (GRV)

Acest grup de neuroni este alcătuit din doi nuclei separați, fiecare conținând neuroni inspiratori și neuroni expiratori: nucleul ambiguu și nucleul retroambiguu. Neuronii nucleului ambiguu se proiectează asupra mușchilor respiratori accesorii (în principal ai laringelui) via nervii cranieni. Nucleul retroambiguu conține două tipuri de neuroni inspiratori. **Neuronii inspiratori ai nucleului retroambiguu se proiectează asupra motoneuronilor spinali frenici și intercostali.** Neuronii expiratori ai nucleului retroambiguu excită motoneuronii mușchilor expiratori intercostali și abdominali și pot, de asemenea, inhiba motoneuronii mușchilor inspiratori intercostali. Neuronii expiratori ai nucleului retroambiguu primesc excitații de la receptorii pulmonari în timpul inspirației.

Cauza ritmicității respiratorii în interiorul sau în legătură cu aceste grupuri de neuroni este necunoscută. Când este necesară intensificarea respirației, neuronii GRD excită neuronii GRV (Hefco, 1997).

Chiar în cazul unei dezaferentizări totale (secțiune deasupra și sub bulb) neuronii GRD emit salve de impulsuri caracteristice respirației. Localizarea GRD în nucleul tractusului solitar îl face receptiv la aferențele sosite de la perechile IX și X de nervi cranieni.

În accepția actuală, ritmicitatea respirației nu este cauzată de inhibiția reciprocă a neuronilor inspiratori și expiratori, ci de inhibiția ritmică a inspirației (reflexul descris de Hering și Breuer în 1868). În timpul inspirației are loc activarea neuronilor inspiratori, panta activării crescând cu hipoxia. **Încheierea inspirației este determinată de aferențele primite de la receptorii de întindere pulmonari sau/și de la centrul pontin *off-switch*.** După vagotomie, centrul pontin *off-switch* limitează durata inspirației în funcție de compoziția în gaze respiratorii a sângelui.

Când inspirația este încheiată, neuronii inspiratori sunt inhibați, apărând expirația ca act pasiv, rezultat al elasticității pulmonilor și a peretelui toracic. O parte din neuronii inspiratori rămân activi în prima fază a expirației acționând ca o „frână" asupra expirației, contribuind la reglarea debitului expirator. În cea de-a doua fază a expirației, neuronii GRV activează mușchii expiratori. În respirația liniștită, cea de-a două fază a expirației este inițiată mai târziu decât în respirația activă.

CONTROLUL SUPRAPONTIN AL RESPIRAȚIEI

În afara centrilor de control bulbo-pontini, respirația se află și sub controlul unor centri supraiacenți ce acționează asupra motoneuronilor respiratori spinali direct sau prin intermediul centrilor respiratori. „Automatismul" respirator descris mai sus este subordonat solicitărilor nervoase superioare.

Hipotalamusul integrează funcția respiratorie cu diferite activități vegetative. În procesul de termoliză, centrul hipotalamic termolitic determină intrarea în activitate a unui centru al polipneei (Hefco, 1997). Termoliza prin acest mecanism este importantă la animalele cu corpul acoperit de blană și lipsite de glande sudoripare. Hipotalamusul controlează și modificările respiratorii din efort și stările febrile.

Sistemul limbic influențează activitatea respiratorie în diferite stări afective. Frica determină de regulă polipnee în timp ce atenția încordată și groaza provoacă oprirea respirației.

Scoarța cerebrală poate exercita efecte activatoare (polipnee voluntară) sau inhibitoare (apnee voluntară) asupra respirației pe perioade scurte de timp. Vocalizarea, deglutiția, parturiția, defecația și multe alte activități reclamă participarea sistemului respirator.

Scanned with OKEN Scanner

RECEPTORII PULMONARI ŞI AI CĂILOR RESPIRATORII EXTRAPULMONARE

Au fost identificate trei tipuri de receptori pulmonari, toate trei în legătură cu aferenţe vagale: 1) receptori de întindere lent adaptabili, 2) receptori de întindere rapid adaptabili, numiţi şi receptori iritanţi, 3) receptori de tip C.

Receptorii de întindere *lent adaptabili* sunt terminaţii nervoase mielinice asociate musculaturii netede din trahee şi din majoritatea bronhiilor şi, într-un grad mai redus, căilor respiratorii intrapulmonare. Aceşti receptori sunt stimulaţi de deformarea pereţilor căilor respiratorii, de exemplu prin tensionare în timpul inspiraţiei. Excitaţiile de la aceşti receptori se transmit neuronilor GRD. Deoarece descărcările acestor receptori cresc progresiv cu umflarea pulmonilor, aceşti receptori sunt consideraţi responsabili de *inhibarea respiraţiei* după o inspiraţie prelungită (*reflexul Hering-Breuer*). Suprimarea prin vagotomie a impulsurilor transmise de aceşti receptori determină diminuarea frecvenţei respiraţiei şi creşterea volumului respirator curent. Receptorii lent adaptabili trimit simultan impulsuri pe calea nervului vag şi la centrul pneumotaxic, intensificându-i activitatea. Ei sunt probabili responsabili şi de reglarea frecvenţei şi profunzimii respiraţiei pentru limitarea efortului muşchilor respiratori.

Receptorii de întindere *rapid adaptabili* sunt terminaţii nervoase mielinice care pătrund între celulele epiteliale ale laringelui, traheii, bronhiilor mari şi ale căilor respiratorii intrapulmonare. Aceşti receptori sunt stimulaţi prin deformarea mecanică a căilor respiratorii, ca în timpul umflării pulmonilor şi al bronhoconstricţiei, dar şi prin iritarea mecanică a suprafeţei căilor respiratorii. Gazele iritante, praful, eliberarea de histamină pot determina răspunsul acestor receptori. Stimularea receptorilor de întindere rapid adaptabili determină tuse, bronhodilataţie, secreţie de mucus şi hiperpnee, toate ca răspunsuri protectoare pentru curăţarea căilor respiratorii de materialele iritante. Aceiaşi receptori iniţiază reflexele de suspin sau oftat despre care se consideră că ar avea rol în redistribuirea surfactantului pe suprafaţa alveolelor pulmonare.

Receptorii *de tip C* sunt terminaţii nervoase amielinice care se ramifică în interstiţiul pulmonar, în apropierea capilarelor pulmonare (receptori juxtacapilari sau receptori J) unde monitorizează compoziţia sângelui sau gradul de întindere al interstiţiului pulmonar. Aceşti receptori sunt responsabili în special de hiperpneea care însoţeşte afecţiunile pulmonare în boli alergice sau infecţioase. Excitarea lor prin colabare pulmonară intensifică respiraţia, prin aşa-numitul *reflex Hering-Breuer inversat*.

În afara receptorilor pulmonari există şi *receptori ai căilor respiratorii superioare*. Stimularea receptorilor căilor nazale determină jetaj şi strănut în timp ce stimularea receptorilor faringieni şi laringieni poate determina tuse, apnee sau bronhoconstricţie.

Fusurile musculare sunt receptori de întindere care monitorizează efortul exercitat de muşchii respiratori. Densitatea fusurilor musculare variază mult în diferiţi muşchi respiratori, iar efectul stimulării acestor receptori poate varia cu localizarea anatomică a grupului muscular. În muşchiul diafragma, densitatea receptorilor de întindere este mult mai mică comparativ cu a muşchilor intercostali. Aceşti receptori contribuie la controlul reflex al tensiunii contractile a muşchilor respiratori şi limitează efortul contractil când ventilaţia pulmonară este jenată, de exemplu, în obstrucţii ale căilor respiratorii. Detalii privind fiziologia fusurilor musculare sunt prezentate în capitolul *Sistemul locomotor*.

CONTROLUL CHEMORECEPTOR AL RESPIRAŢIEI

Aceste control reflex se realizează cu participarea obligatorie a centrilor respiratori bulbo-pontini. Termenul de „chemoreceptor" referă la natura excitanţilor fiziologici, reprezentaţi de concentraţia oxigenului, a bioxidului de carbon şi a ionilor de hidrogen în sânge sau alte umori ale organismului. Aceşti excitanţi acţionează pe structuri speciale numite chemoreceptori, segmente periferice ale unor arcuri reflexe.

Chemoreceptorii

Chemoreceptorii respiratori monitorizează concentraţia oxigenului, a bioxidului de carbon şi a ionilor de hidrogen din sânge sau lichidul interstiţial cerebral. Bioxidul de carbon şi ionii de hidrogen au aparent o importanţă mai mare decât a oxigenului în reglarea respiraţiei. Variaţii reduse ale $PaCO_2$ şi $[H^+]$ produc schimbări majore ale ventilaţiei pulmonare în timp ce variaţiile în limite fiziologice ale PaO_2 au un efect slab asupra respiraţiei.

Scanned with OKEN Scanner

După localizarea lor în corp, chemoreceptorii sunt periferici şi centrali.

Chemoreceptorii periferici sunt localizaţi în structuri anatomohistologice denumite **corpusculi**. Corpusculii carotidieni sunt localizaţi la bifurcaţia arterei carotide comune, în sinusul carotidian. Corpusculii aortici sunt situaţi în arcul aortic şi sunt mai activi la făt, având o importanţă slabă la adult. Extirparea lor elimină răspunsul respirator la hipoxie. Răspunsul la hipercapnie persistă deoarece aceasta este detectată atât de chemoreceptori periferici cât şi de chemoreceptori centrali. Corpusculii carotidieni şi aortici sunt structuri foarte puternic irigate (debitul sanguin pe unitatea de greutate este de 37 ori mai mare decât al creierului). Corpusculii aortici sunt inervaţi de vag în timp ce corpusculii carotidieni sunt inervaţi de o ramură a nervului glosofaringian. Fibrele acestor nervi sunt în cea mai mare parte aferente, cu excepţia unui număr mic de fibre eferente parasimpatice distribuite vaselor sanguine.

Corpusculii carotideni conţin două tipuri de celule principale: celule glomice şi celule sustentaculare. Celulele glomice conţin catecolamine, în special dopamină şi modulează chemosensibilitatea prin eliberarea de neurotransmiţător. **Celulele sustentaculare vin în contact cu terminaţiile nervoase aferente şi cu capilarele sanguine fiind responsabile de realizarea chemosensibilităţii.** Fibrele aferente inervează şi celulele glomice. Chemoreceptorii periferici sunt singurele structuri care monitorizează concentraţia sanguină a oxigenului. Perfuzarea corpusculilor carotidieni cu sânge având o PO_2 scăzută şi PCO_2 ridicată, sau pH scăzut determină excitarea chemoreceptorilor iar aceştia a terminaţiilor senzitive cu care sunt în contact. Impulsurile ajung pe căile aferente ale nervilor glosofaringian şi vag la nucleul tractusului solitar şi la centrii inspiratori bulbari (Hăulică, 1996). Ventilaţia pulmonară creşte pe măsura creşterii PCO_2 sau a scăderii pH-ului. În schimb, răspunsul ventilator la variaţiile PO_2 este alinear. Descreşterea PO_2 de la 500 la 70 mmHg determină o amplificare modestă a ventilaţiei pulmonare. Descreşterea în continuare a PO_2 determină o amplificare mai rapidă a ventilaţiei, în special după scăderea PO_2 sub 60 mmHg, tensiunea oxigenului la care începe desaturarea hemoglobinei.

Deoarece nici anemia slabă, nici intoxicaţia cu monoxid de carbon nu produc hiperventilaţie se consideră că PO_2 este mai importantă decât conţinutul în oxigen ca stimul al chemoreceptorilor din corpusculii carotidieni.

Mecanismul chemosenzitivităţii corpusculilor carotidieni este insuficient cunoscut (Cunningham, 1992). Hipoxia, hipercapnia şi schimbările de pH pot modifica $[H^+]$ în vecinătatea terminaţiilor nervoase. Aceiaşi stimuli, dar mai ales hipoxia, pot determina apariţia potenţialului de receptor în celulele sustentaculare prin modificarea metabolismului şi reducerea nivelului ATP. Se consideră că nonlinearitatea răspunsului la hipoxie este datorată prezenţei unui citocrom sau a altei substanţe cu posibilitate de a lega oxigenul, similară hemoglobinei.

Chemoreceptorii centrali: pe suprafaţa ventro-laterală a bulbului rahidian, lateral de piramidele bulbare şi medial faţă de rădăcinile perechilor de nervi cranieni zonali, la câţiva microni de faţa ventrală a bulbului, a fost pus în evidenţă un ţesut chemosenzitiv fără să fie identificate celule chemosenzitive speciale. Această zonă este distinctă de neuronii GRD şi GRV. Zona chemoreceptoare centrală răspunde la modificările de pH ale lichidului interstiţial de care este scăldată. Scăderea pH-ului determină intensificarea ventilaţiei, iar creşterea pH-ului determină diminuarea ventilaţiei. Deoarece chemoreceptorii centrali sunt scăldaţi de lichidul interstiţial cerebral în comunicare cu lichidul cefalorahidian (LCR), modificarea ventilaţiei poate fi determinată de schimbările de compoziţie ale sângelui arterial şi de schimbările de $[H^+]$ ale LCR. Chemoreceptorii centrali sunt separaţi de sânge prin bariera hemato-encefalică, barieră permeabilă la CO_2, dar slab permeabilă la $[H^+]$ şi HCO_3^-. O creştere a PCO_2 sanguin determină o creştere rapidă a PCO_2 în zona chemoreceptorilor centrali. Acidul carbonic se formează şi disociază în H^+ şi HCO_3^-; deoarece lichidul interstiţial este slab tamponat, pH-ul din jurul chemoreceptorilor descreşte stimulând ventilaţia. Infuzia de H^+ sau HCO_3^- în LCR modifică pH-ul şi afectează ventilaţia.

O creştere rapidă a $[H^+]$ în sânge nu se reflectă imediat în scăderea pH-ului lichidului interstiţial sau al lichidului cefalorahidian deoarece bariera hematoencefalică este doar relativ permeabilă la H^+. De aceea creşterea rapidă a $[H^+]$ este detectată iniţial de chemoreceptorii periferici. Schimbările de pH ale lichidului interstiţial cerebral urmează pe cele sanguine cu o întârziere de 10–40 minute. Infuzia de H^+ în sânge poate determina, în mod paradoxal, iniţial o creştere a pH-ului lichidului cefalorahidian, astfel: deoarece creşterea $[H^+]$ în sânge stimulează chemoreceptorii periferici, aceştia stimulează ventilaţia, care la rândul ei determină scăderea $PaCO_2$. Scăderea $PaCO_2$ determină difuzarea CO_2 din LCR în sânge şi scăderea pH-ului LCR.

Scanned with OKEN Scanner

Compoziția LCR și în consecință a lichidului interstițial cerebral, are un efect major asupra răspunsului chemoreceptorilor centrali. Când [HCO_3^-] a LCR scade, așa cum se întâmplă în *acidoza metabolică*, este redusă și capacitatea tampon a LCR. O creștere a PCO_2 determină apoi o mai mare scădere a pH-ului LCR decât ar determina în condițiile unei capacități tampon normale, astfel că răspunsul ventilator la CO_2 este mai amplu decât normal. Invers, în *alcaloză metabolică* [HCO_3^-] în LCR crește, iar răspunsul la CO_2 este depresat. Compoziția LCR este reglată de transportul activ al ionilor prin *plexurile coroide*. Atât în alcaloza cât și în acidoza metabolică, [HCO_3^-] din LCR tinde să urmeze schimbările sanguine ale [HCO_3^-], dar cu o întârziere de câteva ore.

Chemoreceptorii periferici intermediază răspunsul hiperventilator pulmonar în aclimatizarea din hipoxia de altitudine. Sensibilitatea lor se particularizează în aceea că, chiar după încetarea hipoxiei, hiperventialția pulmonară se menține, fapt explicabil prin alterarea excitabilității neuronilor respiratori.

SCHIMBURILE ȘI TRANSPORTUL DE GAZE LA FĂT ȘI NOU-NĂSCUT

RELAȚIA DINTRE ARANJAMENTUL VASELOR SANGUINE FETO-MATERNALE ȘI EFICIENȚA SCHIMBURILOR GAZOASE PLACENTARE

Intensitatea schimbului transplacentar de gaze depinde de o serie de factori printre care mărimea suprafeței de schimb placentar, grosimea stratului de țesuturi dintre sângele matern și cel fetal și aranjamentul vaselor fetale și materne în vilii placentari. În figura 5.35 este reprezentat schematic aranjamentul acestor vase în diferite tipuri de placentă, curgerea sângelui putând fi contracurentă, concurentă, încrucișată sau turbionară. Curgerea sângelui matern în contracurent cu cel fetal asigură cel mai eficient schimb și permite echilibrarea tensiunilor gazoase în sânge le fetal cu cel matern arterial (echilibrare de tip arterial). Curgerea concurentă a sângelui matern și fetal permite echilibrarea tensiunilor gazoase în vasele fetale cu cele materne venoase (echilibrare de tip venos). În curgerea încrucișată și cea turbionară, capilarele fetale formează bucle la suprafața vaselor materne sau în dilatații (lacuri de sânge) ale acestora. Figura 5.36 prezintă aranjamentul vaselor sanguine în microcotiledoanele placentei de iapă, specie la care curgerea fetală și cea maternă a sângelui este în principal în contracurent. Placenta de oaie funcționează ca echilibrator venos. Placenta hemocorială a iepurelui pare a fi un schimbător de gaze în contracurent.

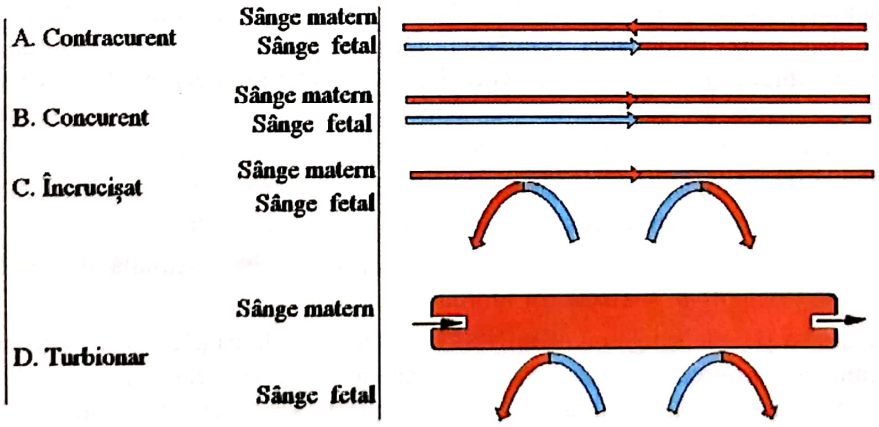


Figura 5.35. Reprezentarea schematică a aranjamentelor posibile ale vaselor sanguine materne și fetale în placentă (după Cunningham, J.G., *Textbook of veterinary physiology*, 1992).

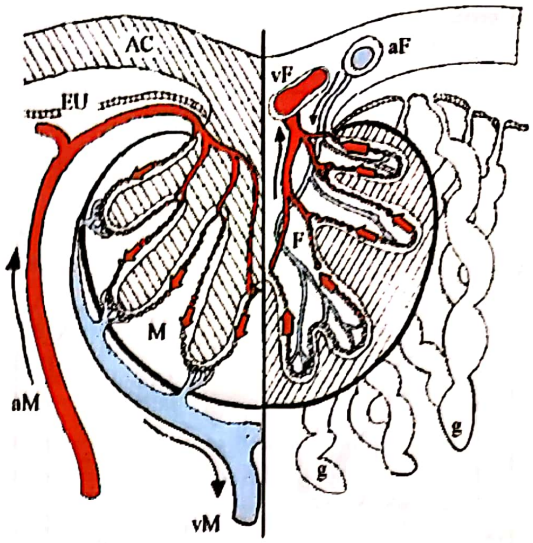


Figura 5.36. Aranjamentul vaselor sanguine materne şi fetale în microcotiledoanele placentei de iapă. Direcţiile săgeţilor sugerează posibilitatea curgerii sângelui matern în contracurent cu cel fetal. aM – arteră maternă; vM – venă maternă; AC – alantocorion; EU – epiteliu uterin; g – glande endometriale; aF – artere fetale; vF – vene fetale; M – placenta maternă; F – placenta fetală (Cunningham, J.G., după Tsutsumi, 1992, modificat).

La oaie, sângele matern pătrunde în uter cu o PO_2 de 80 mmHg (saturaţie 90%) şi îl părăseşte cu o PO_2 de 50 mmHg (saturaţie 69%). O parte din acest sânge irigă miometrul şi endometrul, dar majoritatea participă la schimburile gazoase placentare. Sângele fetal pătrunde în cotiledon cu o PO_2 de 24 mmHg (saturaţie 55%) care după schimburile gazoase ajunge la o PO_2 de numai 32 mmHg (grad de saturaţie 80%). Placenta de oaie este un echilibrator de tip venos, astfel că sângele fetal poate părăsi placenta cu un maxim al PO_2 de 50 mmHg. Acest maxim nu este, însă, atins deoarece sângele venos fetal ce aprovizionează corionul cu substanţe nutritive diluează sângele oxigenat care drenează cotiledonul. La cal, echilibrarea în contracurent este mai eficientă deoarece PO_2 în sângele ombilical este de 48 mmHg. Mărimea totală a placentei influenţează prin suprafaţa totală de schimb creşterea şi dezvoltarea fătului. Extirparea chirurgicală a carunculilor placentari la oaie duce la fătarea de miei slab dezvoltaţi. Gestaţia gemelară la iapă duce de cele mai multe ori la moartea intrauterină a unui făt, iar în rarele situaţii în care sunt născuţi ambii mânji, unul dintre aceştia este slab dezvoltat (Cunningham, 1992).

PARTICULARITĂŢI ALE CIRCULAŢIEI SANGUINE FETALE ŞI EFECTELE ACESTORA ASUPRA COMPOZIŢIEI ÎN GAZE RESPIRATORII A SÂNGELUI

La făt, sângele oxigenat provenit din placentă se amestecă cu sângele venos în câteva puncte ale circulaţiei fetale astfel că fetusul se află într-o stare permanentă de hipoxie. Pentru exemplificare, prezentăm mai jos valorile presiunilor sanguine şi ale procentului din debitul cardiac în marile vase la fătul de oaie (fig. 5.37). Debitul cardiac combinat[7] este de aproximativ 500 mL/min/kg, debitul ventriculului drept fiind mai mare decât cel al ventriculului stâng. Placenta, care reprezintă un teritoriu vascular cu rezistenţă scăzută la curgere, primeşte 45% din debitul cardiac.

Venele ombilicale drenează placenta conducând sângele către ficat. La unele specii, printre care şi oaia, sângele traversează ficatul prin intermediul unui canal cu rezistenţă scăzută denumit *ductus venosus*. La alte specii, printre care porcul şi calul, *ductus venosus* dispare într-o fază timpurie a gestaţiei astfel că sângele venos ombilical treversează ficatul prin capilarele acestuia. În ficat, sângele bine oxigenat se amestecă cu o redusă cantitate de sânge slab oxigenat provenind din capilarele sinusoide. Sângele venos hepatic este drenat în vena cavă caudală amestecându-se cu sângele slab oxigenat care a drenat trenul posterior al fătului, astfel că sângele care ajunge la atriul drept mai prezintă o PO_2 de numai 25 mmHg. Sângele drenat de la cap şi extremităţile anterioare ale corpului este drenat prin vena cavă cranială în atriul drept, unde o cantitate redusă se amestecă cu sângele venei cave caudale. Sângele ajuns în atriul drept este direcţionat în cea mai mare parte prin *foramen ovale*, orificiul de comunicare între cele două atrii, din atriul drept în atriul stâng. Astfel, o mare parte a debitului atriului drept ocoleşte ventriculul drept şi implicit pulmonii. Prezenţa *cristei dividens* face ca majoritatea sângelui direcţionat prin foramen ovale să fie sânge bine oxigenat.

[7] Deoarece la făt sângele debitat de cordul drept se amestecă cu cel al cordului stâng este mai convenabil de utilizat termenul de debit cardiac combinat, al cordului drept şi al cordului stâng.

Scanned with OKEN Scanner

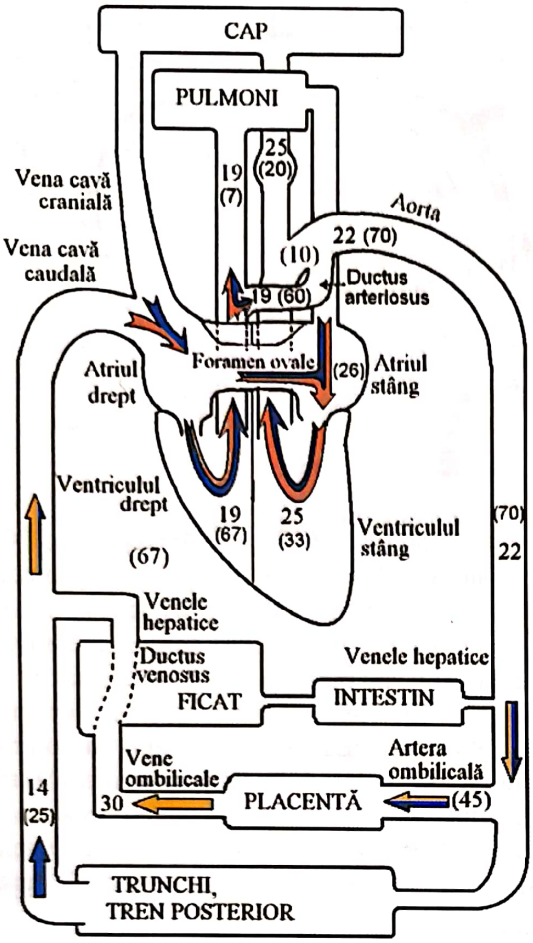


Figura 5.37. Schema circulației sanguine cu reprezentarea tensiunii oxigenului și a procentului din debitul cardiac (în paranteze) în principalele vase sanguine la făt de oaie. Săgețile în roșu indică sânge bine oxigenat, provenit de la placentă, săgețile în albastru – sânge slab oxigenat, iar săgețile în roșu și albastru – sânge rezultat din amestecul sângelui bine oxigenat (placentar) cu cel slab oxigenat (original).

Din atriul drept, o cantitate redusă de sânge trece în ventriculul drept, iar de aici este pulsat în artera pulmonară. Cea mai mare parte a sângelui din artera pulmonară este distribuită în aortă printr-o altă structură de mică rezistență, *ductus arteriosus*, canal de comunicare între artera pulmonară și aortă. *Ductus arteriosus* permite sângelui pulsat de ventriculul drept în arterele pulmonare să ocolească pulmonii. Cea mai mare parte a debitului de sânge al ventriculului drept ocolește pulmonii și datorită faptului că la făt pulmonii prezintă o rezistență vasculară crescută. *Ductus arteriosus* se deschide în aortă după ce aceasta a dat ramificațiile cefalice. Acest aranjament al circulației fetale permite ca sângele cel mai bine oxigenat să fie distribuit circulației cefalice și părții anterioare a fătului. Sângele mai puțin oxigenat este distribuit cu precădere trunchiului și trenului posterior al fătului. Zona capului fetal primește un sânge cu o PO_2 de 25 mmHg în timp ce zona corpului fetal primește un sânge cu o PO_2 de aproximativ 22 mmHg.

Din ventriculul stâng, sângele este dirijat prin artera aortă în principal către cap și extremitățile anterioare ale corpului, iar o cantitate redusă este dirijată prin aorta descendentă către extremitățile posterioare ale fătului.

Trecerea sângelui din atriul drept în atriul stâng prin *foramen ovale* și din arterele pulmonare în aortă prin *ductus arteriosus* presupune ca presiunea sângelui în jumătatea dreaptă a circulației fetale să fie mai mare decât cea din jumătatea stângă. Această stare se realizează prin faptul că placenta, teritoriu vascular cu rezistență scăzută, primește o mare parte a debitului ventriculului stâng în timp ce debitului ventricular drept i se opune rezistența vasculară ridicată a pulmonilor.

Circulația fetală prezintă mecanisme proprii de reglare pe măsură ce fătul se maturează. Hipoxia fetală produce vasodilatație în cord și creier și vasoconstricție în intestin, rinichi și țesuturile scheletice. Totodată, hipoxia fetală determină vasoconstricție pulmonară puternică dirijând mai mult sânge prin *ductus arteriosus* spre țesuturile sistemice.

AFINITATEA PENTRU OXIGEN A HEMOGLOBINEI FETALE

Sângele fetal prezintă o PO_2 scăzută deoarece placenta este un schimbător de gaze respiratorii slab eficient, iar sângele oxigenat și cel venos se amestecă în câteva puncte în circulația fetală. Fătul este adaptat la această stare de hipoxie cronică pe două căi. În primul rând, *cordul fetal prezintă un debit ridicat*, ceea ce permite un aflux mare de sânge spre țesuturile sistemice. În al doilea rând, fătul produce eritrocite conținând o hemoglobină a cărei *afinitate pentru oxigen* este mai mare decât cea a animalului adult. Producerea de eritrocite începe inițial în sacul vitelin. Aceste eritrocite embrionare sunt nucleate și conțin hemoglobină embrionară a cărei afinitate pentru oxigen este încă insuficient cunoscută. La sfârșitul perioadei embrionare începe producerea de eritrocite în ficat și splină. În funcție de specie, eritrocitele fetale conțin hemoglobină fetală sau adultă. Simultan au loc schimbări în sistemul enzimelor glicolitice, schimbări ce duc la sinteza de 2,4-difosfoglicerat (2,4-DPG).

Scanned with OKEN Scanner

Hemoglobina fetală prezintă o afinitate mai mare pentru oxigen decât hemoglobina adultă. Curba de disociere a oxihemoglobinei fetale se află la stânga celei de disociere a oxihemoglobinei adulte. La pisică, diferența P_{50} între făt și adult este mică în timp ce la rumegătoare această diferență este de 10–20 mmHg. Trei sunt mecanismele care determină amplasarea în această poziție a curbei de disociere a hemoglobinei fetale:

– afinitatea intrinsecă ridicată pentru oxigen a hemoglobinei fetale (fig. 5.38). Acesta este cazul rumegătoarelor, la care hemoglobina fetală prezintă o afinitate mai mare pentru oxigen și este insensibilă la prezența 2,4-DPG. La rumegătoare, hemoglobina fetală este înlocuită după fătare treptat cu hemoglobină de tip adult;

– interacțiunea slabă a hemoglobinei fetale cu 2,4-DPG, ca în cazul primatelor, la care diferențele de afinitate intrinsecă între hemoglobina fetală și cea de tip adult sunt mici;

– concentrația scăzută a 2,4-DPG, în cazul calului și al porcului. La cal și porc nu există hemoglobină fetală. La aceste specii, hemoglobina embrionară este înlocuită brusc cu hemoglobină de tip adult. Eritrocitele fetale ale acestor specii prezintă o concentrație scăzută a 2,4-DPG. După fătare, concentrația 2,4-DPG crește brusc, ceea ce conferă curbei de disociere a oxihemoglobinei aspectul celei de la adult. Afinitatea ridicată a hemoglobinei fetale pentru oxigen permite ca hemoglobina din venele ombilicale să fie saturată cu oxigen în procent de 80% la o PO_2 de doar 30 mmHg, iar în aortă, la PO_2 de 22 mmHg gradul de saturație cu oxigen să scadă la 56%. Deși hemoglobina fetală permite preluarea și transportul oxigenului la valorile scăzute ale PO_2 din sângele arterial, disocierea hemoglobinei în țesuturi impune o valoare scăzută a tensiunii oxigenului în țesuturi. De aceea fătul se află într-o relativ permanentă stare de hipoxie în comparație cu adultul.

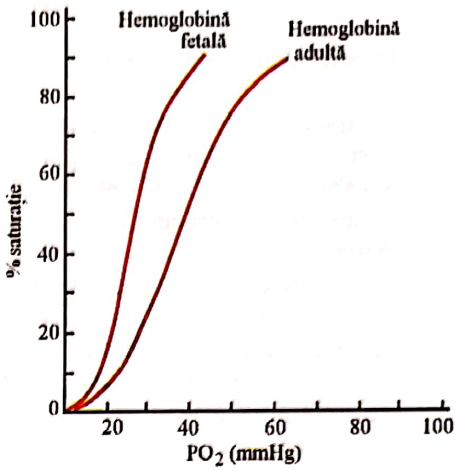


Figura 5.38. Poziția curbei de saturație a hemoglobinei de tip fetal comparativ cu cea de tip adult la oaie: hemoglobina de tip fetal are o afinitate pentru oxigen mai mare decât hemoglobina de tip adult, astfel încât curba ei de saturație se situează la stânga celei de tip adult.

DEZVOLTAREA PULMONULUI LA FĂT

Pulmonul se dezvoltă în trei stadii. Începând ca o excrescență a intestinului, mugurele pulmonar invadează mezenchimul toracic și se ramifică în căile respiratorii majore în prima treime a gestației. Deoarece aceste căi respiratorii primordiale sunt delimitate de un epiteliu cuboidal și seamănă cu niște glande, acest stadiu al dezvoltării pulmonare este cunoscut ca *stadiu glandular*. În cea de-a doua fază de dezvoltare, pulmonii sunt invadați de vase sanguine, constituind *stadiul canalicular*. În ultimul stadiu, cel de sac *alveolar*, are loc dezvoltarea sacilor alveolari, iar la unele specii, a alveolelor. La fătare, mieii și purceii prezintă alveole pulmonare bine dezvoltate în timp ce la om și la rozătoare mici alveolele pulmonare sunt slab dezvoltate. Ultimul stadiu al dezvoltării pulmonilor se definitivează la naștere și este asociat maturizării fătului.

Începând cu cea de-a doua jumătate a gestației se intensifică sinteza componentelor surfactantului, cum ar fi *lecitina*. Intensificarea sintezei de lecitină coincide cu apariția *celulelor alveolare de tip II*, cele care sintetizează surfactantul, și cu o intensificare a debitului sanguin pulmonar. O parte din lecitina sintetizată trece în lumenul alveolar, iar de aici în lichidul amniotic, de unde poate fi măsurată ca indicator al maturizării pulmonare. Maturizarea pulmonilor coincide cu o creștere a nivelului *cortizolului seric* al fătului.

Până la fătare, rezistența vasculară pulmonară este ridicată din cel puțin două cauze. În primul rând, vasele mari nu sunt dilatate de către septumurile alveolare. În al doilea rând, hipoxia fetală menține contractată musculatura vaselor fetale, ceea ce micșorează lumenul arterelor. Ambele cauze dispar la fătare.

Secreția de fluid pulmonar este continuă, sistându-se cu două zile înainte de fătare. Fluidul secretat, care este bogat în clor, dar sărac în bicarbonat și proteină, este eliminat prin trahee în cavitatea amniotică. La fătare, lichidul din căile respiratorii și din spațiile alveolare este eliminat în parte prin comprimarea toracelui în timpul parturiției. Majoritatea este, însă, resorbit în circulația limfatică și cea sanguină, în scurt timp de la parturiție.

Scanned with OKEN Scanner

În ultima parte a gestației, fătul efectuează mișcări respiratorii deplasând lichidul pulmonar înainte și înapoi în căile respiratorii. Aceste mișcări au rolul de a pregăti mușchii respiratori pentru activitatea postnatală.

INSTALAREA FUNCȚIEI RESPIRATORII ȘI A CIRCULAȚIEI SANGUINE DE TIP ADULT IMEDIAT DUPĂ PARTURIȚIE

Imediat după parturiție, nou-născutul efectuează prima mișcare respiratorie. Stimulii care o provoacă sunt:

1. hipoxia și hipercapnia sanguină rezultate din pierderea funcției placentare;
2. scăderea temperaturii corporale prin evaporarea apei de la suprafața pielii;
3. excitațiile mecanice aplicate de către mamă (lins, cuibărire etc.).

Toate celelalte procese care urmează primei inspirații sunt în legătură cu dilatarea cutiei toracice: starea de retracție fetală nu mai revine nici în cazul unei expirații forțate. Elasticitatea pulmonilor determină apariția presiunii negative intratoracice, presiune ce se accentuează pe măsura înaintării în vârstă, când fibrele elastice pulmonare sunt tot mai numeroase, iar peretele cutiei toracice devine mai rigid.

Pătrunderea primei cantități de aer în pulmoni implică un efort considerabil deoarece trebuie învinsă forța necesară inhalării lichidelor din căile respiratorii mari, precum și presiunea critică de deschidere a căilor respiratorii terminale și a alveolelor pulmonare, de asemenea, pline cu lichide. Următoarele inspirații determină deschiderea unui număr tot mai mare de alveole, având ca efect umflarea întregului pulmon și distribuirea surfactantului pe suprafața alveolelor. Surfactantul stabilizează alveolele pulmonare și previne colapsul în expirație, ducând la stabilirea *capacității reziduale funcționale*. După primele respirații, tensiunea oxigenului în sângele arterial crește peste valorile celei fetale. Umflarea și oxigenarea pulmonilor reduc rezistența vasculară, ceea ce duce la scăderea presiunii în arterele pulmonare, ventriculul drept și atriul drept. Aproximativ în același timp, vasele ombilicale se rup. Curgerea sângelui prin vasele ombilicale este blocată prin vasoconstricția locală. Dispariția circulației placentare cu rezistența sa redusă la curgere determină creșterea rezistenței vasculare sistemice, cu creșterea presiunii în aortă, ventriculul stâng și atriul stâng. Ca rezultat, presiunea în aortă depășește presiunea arterială pulmonară, iar presiunea atriului stâng o depășește pe cea a atriului drept. Sensul de curgere a sângelui prin *ductus arteriosus* și prin *foramen ovale* se inversează. Inversarea sensului de curgere în *foramen ovale* determină închiderea unei valve care ocluzionează orificiul. După câteva săptămâni, această valvă devine aderentă la peretele atriului închizându-l definitiv. Inversarea sensului de curgere a sângelui în *ductus arteriosus* expune peretele ductului la contactul cu un sânge bine oxigenat. Acest contact determină contracția musculaturii netede a peretelui ductului, blocând circulația sângelui. Închiderea ductului implică schimbări în nivelul prostaglandinelor. Administrarea unor medicamente cum ar fi indometacinul, care inhibă sinteza de prostaglandine, determină contracția ductului la fătul de oaie în timp ce administrarea de prostaglandine E_2 îl dilată. Ductul contractat este ulterior fibrozat. Schimbările descrise transformă circulația de tip fetal în circulație de tip adult, capabilă să suporte schimburile gazoase pulmonare.

TORSUL

Torsul este o vibrație a corzilor vocale audibilă și palpabilă, întâlnită la pisica domestică, pisica sălbatică, puma și alte feline. Vibrația corzilor vocale este determinata de trecerea sacadată a aerului peste acestea. Trecerea sacadată a aerului rezultă la rândul ei din contracția alternativă a diafragmei și a mușchilor intrinseci ai laringelui. Cercetări recente aduc în discuție vibrația sângelui venos drept origine a zgomotului specific torsului. Oricum, mecanismul exact al torsului este incomplet cunoscut. Torsul se produce atât în inspirație cât și în expirație. În mod surprinzător s-a constatat că frecvența zgomotelor specifice torsului este de 25 sau de 50 Hz.

Cauzele torsului la pisică sunt încă necunoscute. Pisica toarce când este mulțumită, în timpul fătării, în condiții de stres, când este bolnavă sau adormită. Frecvențele vibratorii cuprinse între 25 și 50 Hz au efecte benefice asupra sănătății oaselor, mușchilor și articulațiilor. În ultimul timp au fost aduse dovezi privind rolul

Scanned with OKEN Scanner

torsului în menţinerea sănătăţii oaselor precum şi în creşterea şi reparaţia osoasă, după fracturi, de exemplu. Observaţii clinice arată că prezenţa unei pisici în aceeaşi cameră cu o persoană prezentând o fractură sau alte probleme osoase ajută la vindecare. S-a constatat că frecvenţele vibratorii între 25 şi 50 Hz activează unele substanţe anti-inflamatorii. Alte observaţii clinice arată că leziuni de tipul displaziilor, distrofiilor musculare sau ligamentare sau cancere osoase sunt foarte rare la pisică, comparativ cu alte specii.

FUNCŢIILE NERESPIRATORII ALE SISTEMULUI RESPIRATOR

Printre funcţiile nerespiratorii ale sistemului respirator se numără: filtru sanguin, apărare specifică şi nespecifică, funcţii metabolice, protecţie contra intoxicaţiilor, rol excretor, echilibrul acido-bazic al sângelui, absorbţie şi termoreglare.

FUNCŢIA DE FILTRU A CIRCULAŢIEI PULMONARE

Capilarele pulmonare sunt cele care îndeplinesc funcţia de filtru pentru reţinerea unor particule străine (emboli) prezente în sânge. De exemplu, cheaguri de sânge, bule de gaz, adipocite, precum şi alte eventuale particule, care pot fi vehiculate de circulaţia arterială, pot ocluziona circulaţia sângelui în teritorii tisulare sensibile cum ar fi creierul şi cordul, putând provoca accidente vasculare grave. Capilarele pulmonare sunt mai numeroase decât în alte ţesuturi, depăşind necesarul pentru asigurarea schimbului gazos. Datorită acestui mare excedent anatomic şi funcţional, unele vase pulmonare de calibru mic pot funcţiona ca filtru pentru reţinerea particulelor, fără impietarea schimbului gazos. Embolii reţinuţi de către vasele pulmonare pot fi înlăturaţi ulterior prin procese enzimatice, ingestie macrofagică sau absorbţie în sistemul limfatic. Astfel, funcţia de filtru sanguin a microvasculaturii pulmonare previne pătrunderea unor potenţiale particule periculoase în circulaţia sistemică.

FUNCŢIILE DE *CLEARANCE* RESPIRATOR ŞI APĂRARE ANTIINFECŢIOASĂ

Rolul mucoasei respiratorii în purificarea aerului inspirat

Aerul respirat poate conţine impurităţi cum ar fi: particule de praf, spori, polen, bacterii şi virusuri precum şi gaze poluante cum ar fi amoniac, fum etc.

Purificarea aerului inhalat de particulele de praf este realizată de un veritabil sistem de clearance respirator în alcătuirea căruia intră celule epiteliale şi celule mucoase ale epiteliului căilor respiratorii. Particulele de praf din aer sunt reţinute la contactul cu suprafaţa umedă a epiteliului căilor respiratorii.

Particulele cu diametrul mai mare de 5 μm intră în contact cu epiteliul respirator prin *impact inerţial*. Impactul inerţial se realizează în special în zonele de curbură ale căilor respiratorii. Punctele de impact inerţial sunt înzestrate cu ţesut limfoid, cum ar fi de exemplu amigdalele şi ţesutul limfoid asociat bronhiilor. Pe măsură ce viteza aerului diminuează în profunzimea arborelui respirator, particulele cu diametrul între 0,2 şi 0,5 μm sunt reţinute prin *sedimentare* pe peretele căilor respiratorii. Particulele cu dimensiuni sub 0,2 μm sunt reţinute la periferia arborelui bronhic şi în alveole, unde intră în contact cu suprafaţa epiteliului prin *difuziune*. Depunerea particulelor în tractul respirator este influenţată de felul respiraţiei: în respiraţia profundă şi rară, particulele sunt depuse în profunzimea pulmonilor în timp ce respiraţia superficială şi rapidă favorizează depunerea particulelor pe suprafaţa căilor respiratorii largi. Bronhoconstricţia favorizează depunerea particulelor pe suprafaţa epiteliului căilor respiratorii largi, în timp ce bronhodilataţia favorizează depunerile de particule în zonele periferice ale pulmonilor. Particulele cu diametrul cuprins între 0,1 şi 1,0 μm sunt reţinute în cel mai mare procent în aceste zone.

Particulele depuse pe suprafaţa epiteliului respirator sunt transportate împreună cu mucusul prin *mişcările cililor* până în cavitatea faringiană, de unde sunt deglutite sau expectorate, sau sunt fagocitate de către *macrofagele* alveolare. Diferitele impurităţi din aer sunt captate în stratul superficial de mucus al epiteliului respirator, mai vâscos. Cilii bat cu o frecvenţă de 1 000–1 500 vibraţii pe secundă, mecanismul prin care se reglează mişcările ciliare fiind puţin cunoscut.

Scanned with OKEN Scanner

Tusea şi *strănutul* sunt, de asemenea, o componente ale sistemului de clearance respirator. Tusea este iniţiată prin excitarea receptorilor subepiteliali iritanţi, foarte numeroşi în bronhiile mari. Strănutul este iniţiat de excitarea receptorilor mucoasei nazale. *Reflexul de tuse*: excitaţiile de la mucoasa laringiană, trahee, bronhii şi pleure sunt conduse pe calea fibrelor senzitive ale vagului la centru tusei. Calea eferentă este reprezentată de nervii muşchilor expiratori (nervul frenic şi nervii intercostali) şi cei ai muşchilor constrictori ai coardelor vocale. *Reflexul de strănut*: excitaţiile mucoasei nazale sunt conduse de fibre senzitive ale trigemenului, iar calea eferentă este reprezentată de nervii muşchilor respiratori.

Apărarea antiinfecţioasă: funcţiile macrofagelor alveolare

Macrofagele reprezintă aproximativ 85% din totalul celulelor din fluidul alveolar. Unele macrofage provin din măduva osoasă hematogenă ca monocite şi se diferenţiază în timpul trecerii din sânge spre alveole, unde au un turn-over de câteva zile. Restul de 15% al celulelor fluidului alveolar provine dintr-un fond propriu alveolar. Complementul, opsoninele şi lizozimul din tractul respirator asistă macrofagele în activitatea de distrugere şi înlăturare a agenţilor patogeni şi a altor particule organice. Odată fagocitate, particulele sunt distruse de macrofage sau eliminate în afara pulmonului. Deoarece macrofagele sunt adaptate conţinutului ridicat în oxigen al alveolelor, fagocitoza este depresată de hipoxie. Blocarea funcţiei macrofagelor de către corticosteroizii eliberaţi din glanda adrenală este o cauză importantă a bolilor respiratorii la animalele suprasolicitate. Macrofagele alveolare reprezintă prima linie de apărare antiinfecţioasă. Când în aerul care pătrunde în pulmon se află un mare număr de particule, macrofagele sunt asistate în activitatea lor de către alte fagocite din sânge, în special de către *leucocitele polimorfonucleare*. Radicalii de oxigen toxici şi enzimele proteolitice eliberate de către celulele fagocitare pentru distrugerea particulelor pot cauza şi ţesutului pulmonar. Inhibitorii proteazici cum ar fi α_1-antitripsina şi antioxidanţii cum ar fi glutation peroxidaza protejează pulmonii împotriva propriilor mecanisme de apărare.

FUNCŢIILE METABOLICE ALE PULMONULUI

Pe suprafaţa celulelor endoteliale ale capilarelor pulmonare, mărită prin proiecţii şi depresiuni cunoscute sub numele de *caveole*, sunt localizate numeroase enzime implicate în preluarea şi metabolismul unor substanţe vasoactive. Majoritatea *serotoninei* este preluată din sânge de către celulele epiteliale şi degradată de către monoaminoxidază. *Noradrenalina* este, de asemenea, extrasă din sânge într-un anumit procent în timp ce acetilcolina, epinefrina şi histamina nu sunt reţinute. *Bradikinina* şi *angiotensina* sunt metabolizate de către enzima de conversie a angiotensinei localizată pe suprafaţa endotelială a capilarelor pulmonare. Bradikinina este inactivată, iar angiotensina I este convertită în angiotensină II. Pulmonul degradează majoritatea *prostaglandinelor* E_2 şi $F_2\alpha$.

FUNCŢIA DE PROTECŢIE ÎMPOTRIVA INTOXICAŢIILOR

Reţinerea moleculelor de gaze toxice depinde de solubilitatea şi concentraţia lor. Gazele foarte solubile, cum ar fi SO_2, în concentraţii scăzute sunt reţinute de mucoasa nazală, în timp ce în concentraţii mari penetrează profund în pulmoni. Gazele puţin solubile pot ajunge până în alveole. Contactul epiteliului respirator cu gazele toxice poate declanşa o serie de reflexe protectoare cum ar fi *bronhospasm*, hipersecreţie de mucus, tuse şi strănut.

ALTE FUNCŢII NERESPIRATORII ALE PULMONULUI

Eliminarea unor substanţe volatile din sânge. Deoarece pulmonul primeşte întregul debit cardiac drept, patul capilar pulmonar cu suprafaţa lui imensă este ideal pentru purificarea sângelui. Diferite substanţe volatile sunt eliminate din pulmoni imprimând aerului expirat un miros caracteristic: de acetonă în cetoze, de metil-mercaptan în coma hepatică, de amoniac în uremie. Numeroase substanţe toxice exogene sunt eliminate din sânge prin endoteliul pulmonar provocând deseori leziuni grave.

Absorbţie. Medicamentele liposolubile administrate sub formă de aerosoli se absorb prin difuziune mult mai rapid (de circa 120 de ori) pe cale pulmonară decât pe cale digestivă, ceea ce constituie un avantaj terapeutic bine exploatat de clinică.

Scanned with OKEN Scanner

Termoreglare: vezi subcapitolul *Termoreglarea*, paragraful *Pierderile de căldură pe căi evaporative.*

Menţinerea echilibrului acido-bazic: această funcţie ete îndeplinită prin eliminarea din sânge a CO_2 rezultat din descompunerea H_2CO_3.

PARTICULARITĂŢI ALE RESPIRAŢIEI LA PĂSĂRI

Particularităţile funcţiei respiratorii la păsări decurg din particularităţile anatomo-histologice ale sistemului lor respirator.

ARBORELE RESPIRATOR LA PĂSĂRI

Traheea se ramifică în două bronhii extrapulmonare, câte una pentru fiecare pulmon. Spre deosebire de mamifere, traheea păsărilor este formată din inele cartilaginoase complete care la palmipede, uneori se osifică. Fiecare pulmon conţine doar trei subdiviziuni bronhice: 1) o singură bronhie principală intrapulmonară ; 2) bronhiile secundare, 3) bronhiile terţiare sau parabronhii.

Bronhia principală se ramifică în **bronhii secundare** *lateroventrale*, *medioventrale* şi *mediodorsale* (fig. 5.39). Bronhiile medioventrale pătrund în pulmon prin suprafaţa sa medioventrală. Bronhiile mediodorsale se distribuie pe suprafaţa dorsolaterală a pulmonului. Bronhiile lateroventrale părăsesc bronhia primară opus bronhiilor mediodorsale şi pătrund în zona lateroventrală a pulmonului.

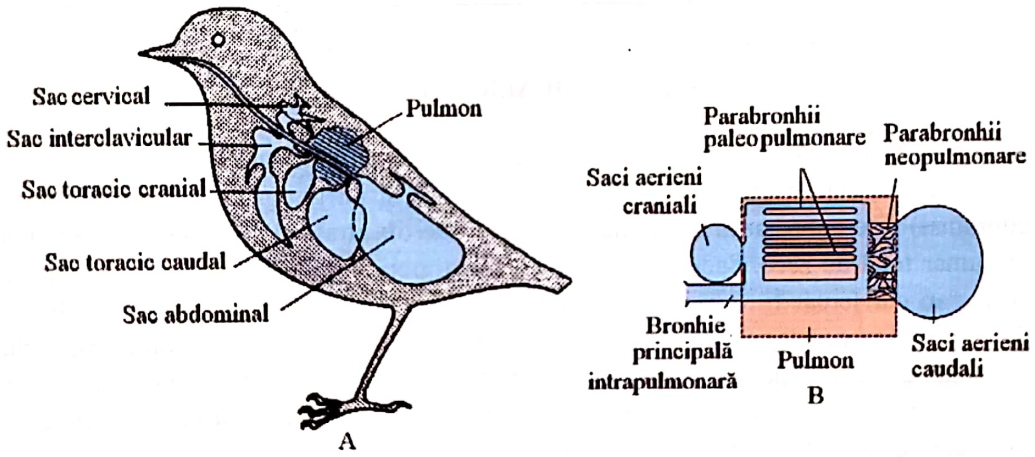


Figura 5.39. Schemă simplificată a sistemului respirator al păsărilor: A – reprezentarea topografiei sacilor aerieni; B – reprezentarea conexiunilor dintre pulmoni, bronhii şi sacii aerieni.

Bronhiile terţiare sau **parabronhiile** leagă bronhiile secundare mediodorsale cu cele medioventrale şi, de asemenea, conectează bronhiile secundare cu sacii aerieni. Parabronhiile care interconectează bronhiile secundare sunt direcţionate paralel şi sunt numite parabronhii **paleopulmonare**. Parabronhiile care conectează bronhiile secundare cu sacii aerieni se numesc parabronhii **neopulmonare**. Parabronhiile neopulmonare sunt interconectate într-o reţea ce acoperă întreaga suprafaţă laterală a pulmonului la găină şi poate constitui 20–25% din volumul pulmonar total. Direcţia deplasării aerului în căile aeriene este dirijată de contracţia musculaturii netede a bronhiilor şi nu de structuri alveolare. Din parabronhiile paleopulmonare pornesc capilare respiratorii cilindrice, cu diametrul sub 10 μm prin peretele cărora se efectuează schimbul de gaze. Peretele capilarelor respiratorii vine în contact strâns cu cel al capilarelor sanguine (fig. 5.40). Capilarele sanguine pulmonare sunt poziţionate perpendicular sau antiparalel pe capilarele respiratorii, ceea ce eficientizează schimburile gazoase.

Scanned with OKEN Scanner

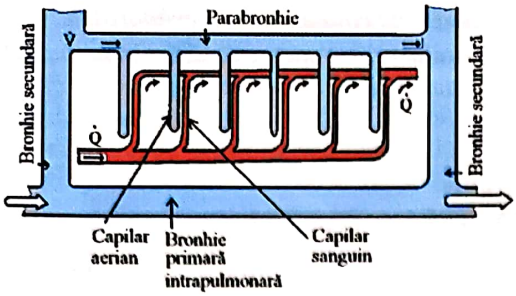


Figura 5.40. Schema sistemului de schimb gazos în contracurent al pulmonului de pasăre. $\dot{V}$ este sensul de deplasare a aerului, iar $\dot{Q}$ este sensul de deplasare a sângelui.

În tabelul 5.5 sunt prezentate valorile unor variabile respiratorii la diferite specii de păsări.

Tabelul 5.5

Valorile medii ale unor variabile respiratorii la diferite specii de păsări, comparativ cu greutatea lor corporală (după Reece, W. O., 1996)

Specia	Greutate corporală (Kg)	Frecvența respiratorie (respirații/min)	Volumul respirator curent (mL)	Minut-volumul (mL/min)
Gâscă	4,5 – 9,0	12,6	112,5	1418
Cocoș	4,2	17	46	777
Găină	3,4	27	31	766
Rață Pekin	2,0	11,9	55	650
Porumbel	0,34	28	3,9	106
Vrabie	0,025	59	–	–

SACII AERIENI

Sacii aerieni se formează din bronhiile secundare. Grupul cranial de saci aerieni (cervical, clavicular și toracic cranial) este conectat la bronhia secundară medioventrală, iar grupul caudal de saci aerieni (toracic caudal și abdominal) este conectat la bronhiile secundare lateroventrală și mediodorsală. Sacii aerieni sunt pereche și în număr total de zece. Fac excepție găina, curca, porumbelul și rața, cu un număr de nouă saci aerieni, sacul aerian clavicular fiind nepereche. Din unii saci aerieni se formează diverticuli ce pătrund în oase. Astfel, majoritatea oaselor păsărilor sunt pneumatice, la fregată (*Fregata aquilla*), inclusiv oasele craniului și ale falangelor. La speciile domestice, cel mai pneumatic os este humerusul, în care pătrunde un diverticul al sacului aerian clavicular. Volumul de gaz din sacii aerieni este mai mare decât cel din pulmon. Peretele sacilor aerieni este delimitat de un epiteliu în continuarea celui al bronhiilor, este subțire și puțin irigat cu sânge. Prin peretele sacielor aerieni nu se efectuează schimburi de gaze. Afecțiunile sacilor aerieni influențează semnificativ respirația mai ales când exudatul format în sacii aerieni ajunge în pulmoni.

PULMONII PĂSĂRILOR

Pulmonii păsărilor nu sunt acoperiți de pleură și au volum aproape constant pe parcursul ciclului respirator. Ei ocupă compartimentele laterale ale cavității toracice și au pereții mulați în șanțurile costovertebrale, care își imprimă forma pe suprafața lor. Complianța pulmonară este redusă comparativ cu a pulmonului de mamifer. Raportul dintre spațiul mort anatomic și volumul pulmonar este mult mai mare comparativ cu al mamiferelor, în principal datorită lungimii mai mari a traheii. Aerul din spațiul mort anatomic este mai încărcat cu CO_2 decât cel atmosferic permițând ventilația pulmonară cu un aer relativ încărcat cu CO_2, ceea ce previne alcaloza pulmonară. Spre deosebire de mamifere, pulmonii păsărilor prezintă chemoreceptori pentru CO_2.

Scanned with OKEN Scanner

MECANICA RESPIRATORIE

Deoarece păsările nu prezintă diafragma, iar cavitatea toracică comunică cu cavitatea abdominală, în timpul ciclului respirator se modifică întregul volum al cavității toracoabdominale. Schimbările de volum se datorează contracției mușchilor scheletici. În expirație, musculatura se contractă, determinând scăderea volumului corporal. Scăderea de volum corporal crește presiunea în sacii aerieni, forțând aerul să curgă prin pulmoni și, din aceștia, în mediul exterior. Inspirația apare ca efect al relaxării musculaturii corporale, relaxare care determină creșterea volumului corporal. Creșterea volumului corporal este urmată de scăderea presiunii corporale, expansiunea sacilor aerieni și scăderea presiunii în aceștia. Ca urmare, aerul atmosferic curge prin căile pulmonare în sacii aerieni.

CICLUL RESPIRATOR

În timpul inspirației, majoritatea aerului inspirat este condus direct în sacii aerieni caudali (fig. 5.41). Deși sacii aerieni craniali se dilată în inspirație, ei nu primesc aer inspirat; în schimb, aceștia saci primesc aer din pulmon. În expirație, aerul din sacii caudali este condus în pulmoni, în loc de a fi eliminat prin bronhia principală. La următoarea inspirație, aerul din pulmoni este condus în sacii craniali. În expirația care urmează, aerul din sacii craniali este condus în exterior. În acest fel, la păsări sunt necesare **două cicluri respiratorii** pentru a deplasa un singur bol de aer prin sistemul respirator. Conform celor descrise mai sus rezultă două dintre cele mai importante caracteristici ale mecanicii respiratorii la păsări: 1) sensul unic de circulație a aerului prin pulmoni, totdeauna în direcție caudo-cranială și 2) mișcarea aerului prin pulmoni, atât în inspirație, cât și în expirație (Schmidt - Nielsen, K., 1983).

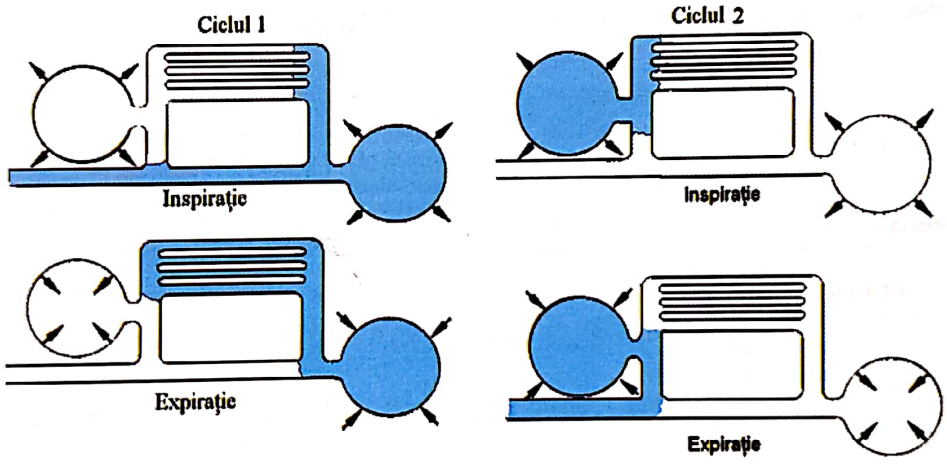


Figura 5.41. Mișcarea unui bol de aer prin sistemul respirator la păsări. Unui bol respirator îi sunt necesare două cicluri respiratorii pentru a străbate căile respiratorii în întregime: în ciclul unu, aerul atmosferic este inspirat în sacii aerieni caudali și este expirat în pulmoni; în ciclul doi, aerul din pulmoni este inspirat în sacii aerieni caudali și este expirat în atmosferă.

VENTILAȚIA PULMONARĂ

Ventilația pulmonară la păsări este mai intensă decât la mamifere, ceea ce face compoziția aerului pulmonar mai apropiată de cea a aerului atmosferic, creând un gradient de difuziune mai mare și favorizând schimburile respiratorii.

În condiții de hipoxie, pulmonii sunt hiperventilați ceea ce duce la scăderea PCO_2 arterial la valori foarte mici : sub 8 mmHg. Astfel, în condiții de zbor la altitudine ridicată (hipoxie) păsările sunt predispuse la alcaloză, stare pe care o suportă mai bine decât mamiferele. Spre deosebire de mamifere, la care ventilația este incompletă, în pulmon rămânând un volum rezidual de aer, la păsări ventilația este completă, la un ciclu

Scanned with OKEN Scanner

respirator fiind înlocuită întreaga cantitate de aer din pulmon. Hiperventilația cauzată de stresul de căldură reduce PCO_2 şi concentrația bicarbonatului. Scăderea bicarbonatului afectează negativ calitățile cojii oului: coaja devine mai subțire şi se sparge mai uşor.

SCHIMBURILE GAZOASE DINTRE CAPILARELE SANGUINE ŞI CAPILARELE AERIENE

Sensul de curgere a sângelui prin capilarele pulmonare este încrucişat (perpendicular) cu cel al aerului, ceea ce favorizează schimburile gazoase. Sensul de curgere a sângelui şi mişcarea continuă a aerului prin pulmoni (în inspirație şi în expirație) permit ca sângele care străbate capilarele pulmonare să aibe o PO_2 în continuă creştere şi o PCO_2 în continuă scădere. Sângele care părăseşte pulmonul face în continuare schimb de gaze cu aerul care tocmai a intrat în pulmon, aer care are o presiune parțială a oxigenului ridicată. Pe măsură ce acest aer traversează pulmonul, el face schimb de gaze cu un sânge care conține tot mai puțin oxigen, ceea ce face posibil cedarea în continuare a tot mai mult oxigen către sânge. Acest fapt îşi găseşte utilitatea în condițiile de zbor la altitudine, unde ventilația este intensificată de hipoxie. În aceste condiții, PO_2 din sângele arterial are doar cu câțiva mmHg mai puțin decât PO_2 atmosferic. În plus, în sângele arterial, presiunea parțială a CO_2 fiind mai redusă, iar pH-ul mai ridicat decât la mamifere, sunt favorizate, de asemenea, schimburile respiratorii (tabelul 5.6). Acest fapt favorizează respirația la altitudini mari, unde presiunea barometrică este redusă.

TRANSPORTUL GAZELOR RESPIRATORII

Procentul de saturație cu oxigen al hemoglobinei sângelui arterial la păsări este mai redus decât la mamifere: aproximativ 90% față de 97,5%. Aceeaşi situație se constată în cazul sângelui venos: 40% față de 72% (Reece, 1996). Şi PCO_2 a sângelui este mai scăzută la păsări decât la mamifere: 28–34 mmHg față de 40–45 mmHg.

Tabelul 5.6

Valorile presiunilor parțiale ale gazelor respiratorii şi pH-ul sângelui arterial la păsări (valorile la animalul în repaus, neanesteziat, după Reece, W.O., 1993)

Specia	PO_2 (mmHg)	PCO_2 (mmHg)	pH
Gâscă	–	24,5	7,53
Rață (după Kawashiro, 1975)	82	38	7,49
Rață (după Calder, 1968)	–	29,9	7,50
Găină rasa Leghorn alb	82	33	7,52
Porumbel (după Calder, 1968)	–	28,5	7,52
Porumbel (după Bernstein, 1981)	–	25,0	7,45

FUNCȚII NERESPIRATORII ALE SISTEMULUI RESPIRATOR LA PĂSĂRI

Sistemul respirator al păsărilor contribuie semnificativ la termoliză, favorizând evaporarea apei prin polipnee şi respirație cu ciocul deschis. Lungimea mare a conductului traheal contribuie la încălzirea aerului rece inspirat, prin contactul acestuia cu mucoasa pe de o parte, iar pe de altă parte prin reținerea şi reinspirarea din spațiul mort anatomic a unei importante cantități de aer preîncălzit. Sacii aerieni au, pe lângă funcția respiratorie rolul de a scădea densitatea corpului păsării uşurând zborul, constituie o rezervă de aer în timpul scufundării în apă, iar la mascul, prin contactul cu testiculele, asigură acestora o temperatură uşor scăzută față de cea corporală centrală, optimă spermatogenezei.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 6

SISTEMUL DIGESTIV

Supraviețuirea, creşterea şi multiplicarea celulelor organismului animal implică un aport permanent de substanțe utilizabile pentru producerea de energie sau în scop plastic. Aceste substanțe nu există decât într-o proporție foarte scăzută sub formă direct absorbabilă şi utilizabilă în hrană. Majoritatea substanțelor hrănitoare trebuie mai întâi transformate în principii absorbabili pentru a putea fi folosite de către organism. Ansamblul proceselor de ingestie a furajelor, de transformare a lor în tractul gastrointestinal şi de eliminare a reziduurilor solide şi lichide neabsorbite constituie funcția sistemului digestiv, *digestia.*

REGLAREA FUNCȚIEI SISTEMULUI DIGESTIV

Digestia cuprinde un mare număr de procese fizice şi chimice perfect sincronizate grație controlului exercitat de sistemul nervos şi sistemul endocrin. Funcția sistemului digestiv este reglată la două niveluri. Un nivel de reglare este nespecific sistemului digestiv şi este reprezentat de sistemul nervos extrinsec şi cel endocrin, ce acționează şi în reglarea altor funcții. Celălalt nivel de reglare este specific sistemului digestiv, fiind reprezentat de sistemul nervos intrinsec şi componentele endocrine cu localizare gastrointestinală. Nivelul specific de reglare permite sistemului digestiv autonomia controlului funcțiilor sale pe baza condițiilor locale cum ar fi, de exemplu, cantitatea şi compoziția hranei din lumenul intestinal. Controlul funcției digestive de către sistemul nervos extrinsec este în cea mai mare parte secundar, acesta acționând asupra sistemului nervos intrinsec care apoi reglează direct activitatea gastrointestinală.

INERVAȚIA INTRINSECĂ A TUBULUI DIGESTIV

Peretele tubului digestiv de la esofag la rect este alcătuit din *mucoasă*, *submucoasă* şi *musculară*, porțiunea postdiafragmatică prezentând şi *seroasă*. Mucoasa prezintă un epiteliu unistratificat care vine în contact cu lumenul. Submucoasa prezintă țesut conjunctiv şi o bogată rețea de vase sanguine şi limfatice. Musculara prezintă un strat longitudinal extern şi un strat circular intern (fig. 6.1). *Sistemul nervos intrinsec gastrointestinal este amplasat în submucoasă şi între cele două straturi musculare din structura tubului digestiv.* Se consideră că numărul neuronilor sistemului nervos intrinsec gastrointestinal depăşeşte pe cel al măduvei spinării.

Sistemul nervos intrinsec gastrointestinal are în structura sa receptori, neuroni senzitivi, neuroni intercalari şi neuroni motori. Receptorii sunt mecanoreceptori în contact cu straturile musculare şi chemoreceptori în contact cu mucoasa. Mecanoreceptorii monitorizează gradul de întindere a peretelui tubului digestiv în timp ce chemoreceptorii monitorizează condițiile chimice din lumen. Neuronii sunt grupați în două plexuri: plexul submucosal (sau plexul lui Meissner) şi plexul mienteric (sau plexul lui Auerbach, fig. 6.2). Pericarionii neuronilor plexului mienteric sunt localizați între cele două straturi musculare, iar cei ai plexului mucosal sunt amplasați în submucoasă. Prelungirile neuronale formează o rețea dezvoltată care asigură conexiuni între neuronii aceluiaşi plex, între neuronii celor două plexuri precum şi cu structuri ale peretelui digestiv.

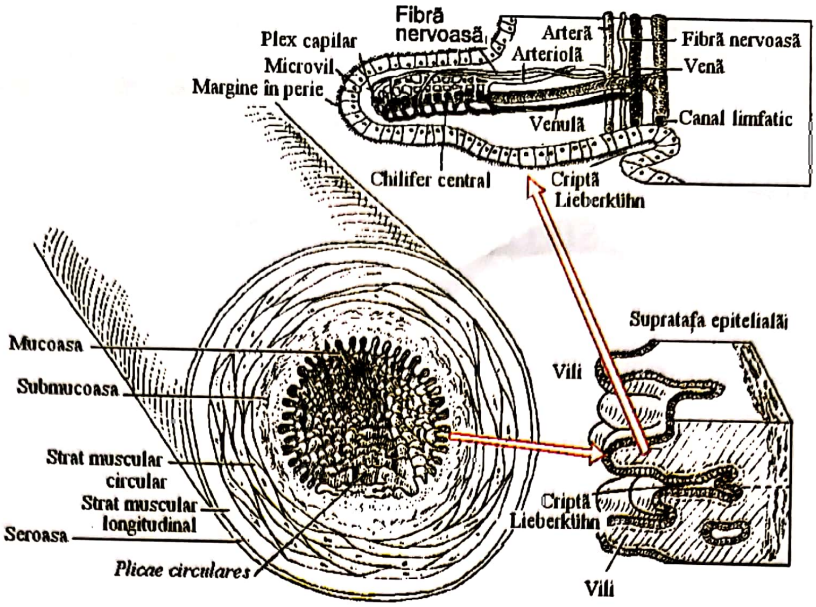


Figura 6.1. Organizarea histo-funcţională a intestinului subţire (explicaţii în text).

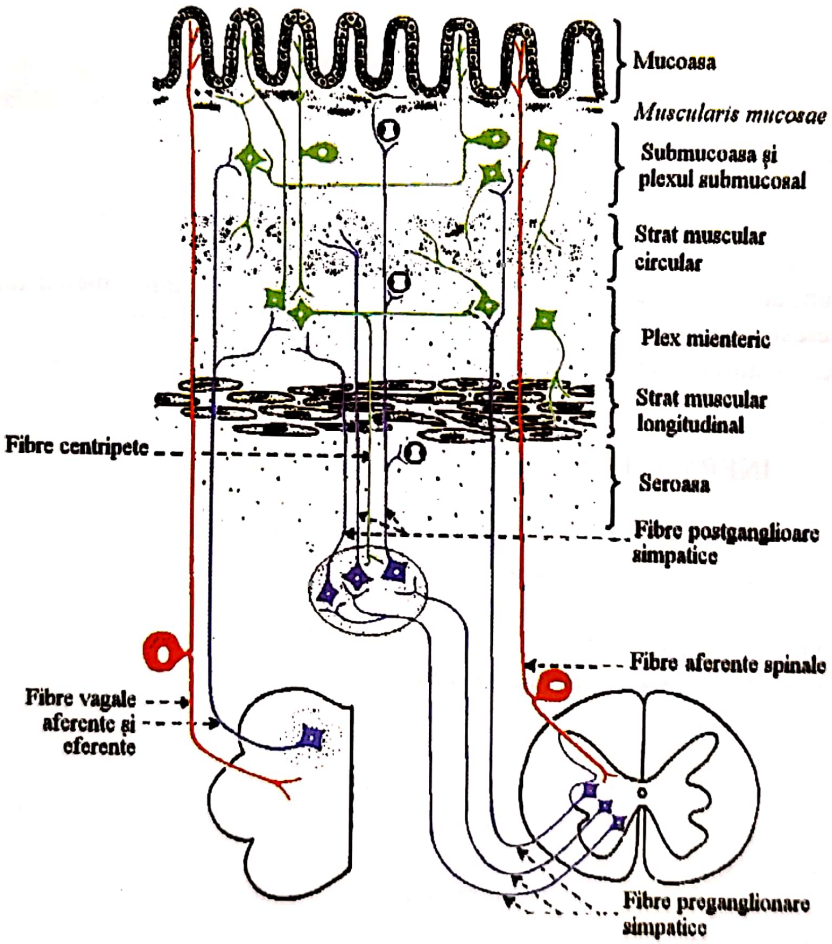


Figura 6.2. Schema inervaţiilor extrinseci şi intrinseci ale intestinului. Inervaţia intrinsecă este asigurată de plexul submucosal Meissner şi plexul mienteric Auerbach, iar inervaţia extrinsecă este asiguată de fibre simpatice şi parasimpatice cu origine medulară (după Swenson, M.J. şi Reece, W.O., *Dukes' Physiology of domestic animals*. 11th Ed., Cornell University Press, Ithaca, 1993, modificat).

Scanned with OKEN Scanner

Neuronii motori intrinseci inervează musculatura şi glandele tubului digestiv. Terminaţiile nervoase motorii intrinseci nu realizează legături de tip sinapsă cu fibrele musculare ale tubului digestiv, axonii prezentând arborizaţii terminale care conţin numeroase structuri veziculare denumite *varicozităţi*.

Varicozităţile conţin substanţe neuroreglatoare secretate de neuroni ca răspuns la apariţia potenţialului de acţiune, cu rol în reglarea activităţii majorităţii celulelor musculare sau glandulare. Există două mari tipuri de neuroni efectori: **colinergici** şi **noncolinergici**. În general, neuronii colinergici sunt excitatori, stimulând contracţia muşchilor şi secreţiile glandulare. Aşa după cum le arată şi numele, neuronii motori colinergici secretă la terminaţiile lor axonice *acetilcolina* ca substanţă neuroreglatoare. Neuronii noncolinergici sunt în general inhibitori şi secretă numeroase substanţe *neuroreglatoare*, toate cu structură *peptidică*. Cel mai important peptid neuroreglator este VIP[1] ce detemină relaxarea musculaturii vaselor sanguine intestinale şi a musculaturii peretelui intestinal.

INERVAŢIA EXTRINSECĂ A TUBULUI DIGESTIV

Cea mai mare parte a tubului digestiv primeşte inervaţie *parasimpatică* prin intermediul nervului vag, excepţie făcând porţiunea terminală a colonului care primeşte inervaţie parasimpatică de la măduva sacrală prin nervii pelvieni. Conform descrierii clasice, sistemul parasimpatic este alcătuit din fibre pre- şi postganglionare. Pentru tubul digestiv, această împărţire nu este clar definită deoarece fibrele preganglionare, extrinseci, se integrează cu fibrele sistemului nervos intrinsec. Fibrele preganglionare fac sinapsă cu neuronii sistemului nervos intrinsec astfel încât prelungirile acestora devin fibrele postganglionare ale parasimpaticului. Sistemul nervos intrinsec este, însă, mai mult decât o simplă componentă a parasimpaticului. Neuronii motori din plexurile Meissner şi Auerbach primesc aferenţe şi de la alte surse decât fibrele preganglionare parasimpatice, respectiv de la neuronii senzitivi şi interneuronii sistemului intrinsec. Substanţa neurotransmiţătoare între fibrele preganglionare (parasimpatice) şi neuronii motori intrinseci gastrointestinali este *acetilcolina*.

Fibrele *simpatice* extrinseci care pătrund în tubul digestiv sunt postganglionare. Ele sunt prelungiri ale neuronilor din ganglionii prevertebrali care pătrund în tubul digestiv împreună cu fibrele nervilor splanhnici. Unele fibre simpatice postganglionare fac sinapsă cu neuronii sistemului intrinsec, iar altele exercită un efect direct asupra musculaturii şi glandelor tubului digestiv. Fibrele simpatice care acţionează direct asupra musculaturii şi glandelor tubului digestiv exercită această acţiune similar cu fibrele intrinseci, respectiv prin eliberarea substanţei neurosecretate în vecinătatea celulelor ţintă. Substanţa neurosecretată a fibrelor simpatice postganglionare este *noradrenalina*.

SISTEMUL ENDOCRIN INTRINSEC GASTROINTESTINAL

Epiteliul mucoasei gastrice şi al intestinului conţine celule secretoare endocrine care alcătuiesc sistemul endocrin intrinsec gastrointestinal. Celulele sistemului endocrin intrinsec gastrointestinal sunt asemănătoare morfologic, dar diferenţiate funcţional prin sinteza unei mari varietăţi de hormoni sau diferite substanţe hormon-like. Celulele acestui sistem nu sunt grupate în glande, ci sunt răspândite printre celelalte celule ale epiteliului gastrointestinal în zonele de secreţie sau în zonele de absorbţie ale acestuia. Polul apical al celulelor endocrine vine în contact cu lumenul intestinal „gustând" conţinutul gastrointestinal. La polul bazal al acestor celule se află granule de secreţie care sunt forme de depozitare a hormonilor sintetizaţi (fig. 6.3). Hormonii nu sunt secretaţi în lumenul intestinal, ci sunt eliberaţi în submucoasă de unde sunt preluaţi de circulaţia sanguină pentru a fi transportaţi la distanţă. Unele substanţe sintetizate de epiteliul gastrointestinal ajung prin difuziune la celulele ţintă fiind numite substanţe *paracrine*, spre deosebire de cele endocrine (hormoni), care ajung la celulele efectoare pe cale sanguină. Epiteliul gastrointestinal sintetizează numeroase substanţe active paracrine, endocrine sau mixte. Toate aceste substanţe active sintetizate de epiteliul gastrointestinal sunt peptide cunoscute sub denumirea generică de *reglatori peptidici*.

[1] Abreviere pentru *peptidul intestinal vasoactiv = vasoactive intestinal peptide*.

Scanned with OKEN Scanner

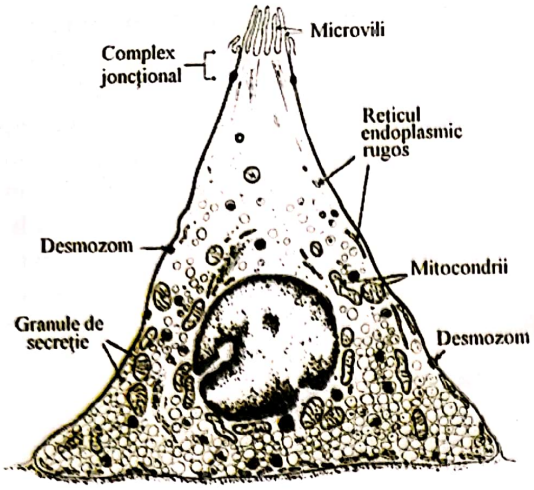


Figura 6.3. Celulă din sistemul endocrin difuz gastrointestinal. Apexul celular este în contact cu conținutul intestinal în timp ce polul bazal al celulei este larg și conține granule de secreție.

Fiecare tip de celulă endocrină este specific distribuită în epiteliul gastrointestinal. Celulele producătoare de *gastrină*, de exemplu, sunt repartizate cu predilecție în porțiunea distală a mucoasei gastrice. Celulele producătoare de *colecistokinină* sunt repartizate în epiteliul intestinului subțire, în special în porțiunea proximală. În schimb, celulele producătoare de *enteroglucagon* sunt repartizate pe toată suprafața epiteliului intestinal. Reglatorii peptidici gastrointestinali influențează numeroase funcții digestive, în multe cazuri fiind părți componente ale sistemelor de reglare de tip feedback. Un exemplu este mecanismul feedback ce implică participarea gastrinei în reglarea pH-ului conținutului stomacal. Hrana ajunsă în stomac stimulează prin pH-ul ridicat celulele producătoare de gastrină pentru sinteza acestui hormon. Gastrina stimulează producerea de acid clorhidric și astfel pH-ul conținutului gastric scade. Celulele producătoare de gastrină monitorizează pH-ul conținutului din zona pilorică a stomacului. Cât timp acest pH este stabilizat sub o anumită valoare, secreția de gastrină este inhibată.

Reglatorii peptidici sunt sintetizați și de terminațiile neuronale. Toate substanțele secretate de sistemul endocrin gastrointestinal sunt reglatori peptidici, dar nu toate peptidele reglatoare provin din sistemul endocrin gastrointestinal. Substanțele neuroreglatoare produse de neuronii noncolinergici ai sistemului nervos intrinsec sunt, de asemenea, peptide și au mecanisme de acțiune asemănătoare substanțelor endocrine sau paracrine. Aceste substanțe de origine neuronală incluse în categoria peptidelor reglatoare sunt denumite *neurocrine*. Unele peptide cum ar fi substanța P și bombezina au nume nondescriptive ce reflectă incidentele istorice ale descoperirii lor. Altele, cum ar fi VIP și GIP[2], poartă numele descriptiv al primului lor efect descoperit, dar care nu mai reflectă principala lor acțiune.

PRINCIPALII REGLATORI PEPTIDICI GASTROINTESTINALI

Gastrina este secretată de celulele G din structura epiteliului antral și al duodeului. 90% din gastrină este sintetizată de epiteliul antral și 10% de către duoden. Au fost identificate mai multe tipuri de gastrine, cu număr diferit de aminoacizi[3]. Gastrina are un timp de înjumătățire de câteva minute, depinzând de lungimea catenei peptidice.

Mecanismele de eliberare a gastrinei. Celulele G din mucoasa gastrică, secretoare de gastrină, eliberează acest hormon în urma excitațiilor primite pe cale nervoasă (stimulare vagală), prin contactul direct cu produși de digestie proteică sau cu pH-ul acid (fig. 6.4). Eliberarea gastrinei este inhibată de somatostatin (secretat de celulele G), care acționează paracrin. Gastrina este cunoscută ca singurul hormon gastrointestinal eliberat prin stimulare nervoasă directă. Contactul receptorilor specializați ai celulelor G cu chimul intestinal stimulează sau inhibă secreția de gastrină în funcție de pH-ul conținutului: un pH peste valoarea 3 stimulează, iar un pH sub valoarea 2,5 inhibă secreția de gastrină. Starea de tensiune a peretelui gastric constituie, de asemenea, excitant pentru celulele G. Secretina și colecistokinina inhibă eliberarea de gastrină.

[2] Abreviere pentru *peptidul gastric inhibitor = gastric inhibitory peptide*.
[3] Secvența și numărul aminoacizilor gastrinei prezintă o oarecare specificitate de specie.

Scanned with OKEN Scanner

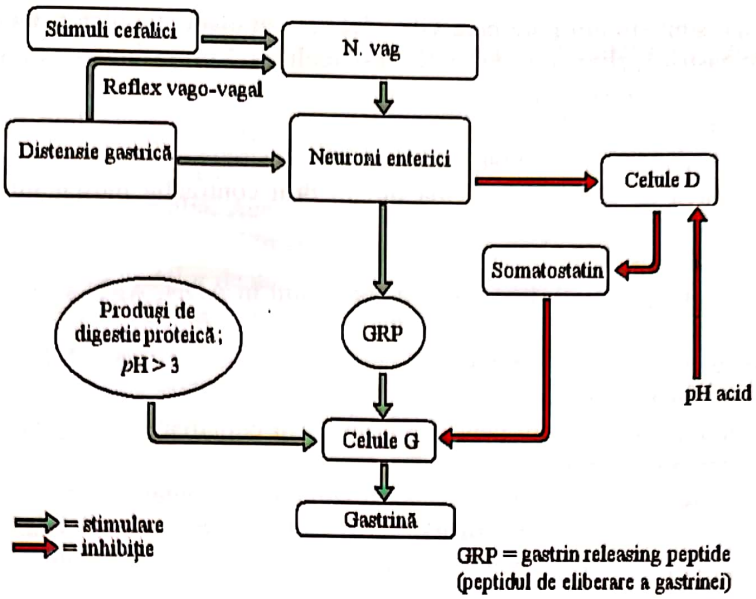


Figura 6.4. Reglarea secreţiei de gastrină: anumiţi stimuli cefalici, distensia gastrică, produşii de digestie proteică şi pH-ul > 3 au efecte stimulatoare. pH-ul acid are efect inhibitor indirect, prin stimularea secreţiei de somatostatin (original).

Rolurile gastrinei. Gastrina stimulează puternic secreţia de acid clorhidric şi slab secreţia de pepsinogen. De asemenea, gastrina stimulează proliferarea mucoasei gastrice şi intestinale. Administrată în doze experimentale suprafiziologice, gastrina inhibă evacuarea gastrică, stimulează motilitatea gastrică şi intestinală şi determină secreţia de bicarbonat şi enzime pancreatice.

Secretina. În 1902, Bayliss şi Starling au observat că acidifierea conţinutului luminal al unei anse intestinale izolate şi denervate determină creşterea secreţiei de suc pancreatic. Ei au concluzionat că mediul acid din lumenul ansei intestinale a determinat eliberarea unei substanţe responsabile de creşterea secreţiei de suc pancreatic şi au numit această substanţă *secretină*. Secretina a fost primul hormon descoperit, marcând începutul erei endocrinologice. Secretina este un peptid cu 27 aminoacizi. Secvenţa de aminoacizi este asemănătoare cu cea a VIP, a GIP şi a glucagonului. Are un timp de înjumătăţire de circa 4 minute în circulaţie, rinichii fiind principalul organ care realizează catabolizarea şi excreţia acestui hormon.

Mecanismele eliberării secretinei. Secretina este sintetizată de celulele S ale mucoasei duodenale. Celulele S eliberează secretina în urma contactului direct cu chimul acid. Eliberarea secretinei începe când pH-ul duodenal scade sub 4,5. La pH sub 3,0, secreţia pancreatică şi eliberarea secretinei sunt direct proporţionale cu aciditatea titrabilă a conţinutului duodenal. Acizii graşi, în special acidul olec, sunt stimuli slabi ai eliberării secretinei. Produşii de digestie ai proteinelor şi glucidelor precum şi sistemul nervos nu influenţează eliberarea de secretină. Prezenţa bilei în intestin stimulează secreţia de secretină, semnificaţia acestui efect fiziologic fiind necunoscută.

Rolurile secretinei. Secretina stimulează producerea de suc pancreatic abundent cantitativ, bogat în bicarbonaţi şi sărac în enzime (*secreţie hidrolatică*). Neutralizarea pH-ului chimului intestinal de către sucul pancreatic inhibă producerea de secretină prin mecanism feedback. Secretina inhibă secreţia stomacală de acid clorhidric prin inhibarea secreţiei de gastrină. De asemenea, secretina stimulează secreţia hepatică de bicarbonat şi are rol trofic asupra pancreasului. În doze suprafiziologice, secretina stimulează secreţia de enzime pancreatice, contracţia veziculei biliare, motilitatea gastrică şi intestinală şi creşterea mucoasei intestinale. Semnificaţia fiziologică a acestor acţiuni rămâne, însă, necunoscută.

Colecistokinina (CCK) este secretată de celule I din mucoasa duodeno-jejunală, de terminaţiile nervoase ale plexului mienteric Auerbach şi ale plexului submucos Meissner. Au fost identificate mai multe tipuri de CCK, cu număr diferit de aminoacizi (8, 33, 39, 58). CCK are un timp circulatoriu de înjumătăţire de 5–7 minute, catabolizarea acestui hormon fiind realizată în rinichi şi ficat.

Mecanismele de eliberare. Principalii stimuli ai eliberării de CCK sunt produşii de digestie ai proteinelor şi lipidelor din intestinul subţire. Acizii graşi cu catenă mai lungă de opt atomi de carbon sau esterii lor monogliceridici sunt cei mai puternici stimuli. De asemenea, peptidele şi aminoacizii, în special

Scanned with OKEN Scanner

triptofanul şi fenilamina, sunt stimuli puternici. Glucidele nu au efect stimulator, iar pH-ul acid stimulează slab. Spre deosebire de gastrină, eliberarea de CCK nu se realizează prin stimulare nervoasă.

Roluri. CCK prezintă următoarele roluri fiziologice:

– stimulează puternic secreţia de suc pancreatic: enzime pancreatice, fluid pancreatic şi bicarbonat (secreţie bogată în enzime, dar redusă cantitativ, cunoscută ca secreţie *echolică*);

– stimulează eliberarea de bilă din vezicula biliară prin contracţia musculaturii pereţilor acesteia şi relaxarea sfincterului Oddi;

– inhibă evacuarea gastrică;

– are efect trofic asupra pancreasului crescând conţinutul în ADN, ARN şi proteină (efect potenţat de secretină);

– în doze suficiente poate stimula secreţiile de acid gastric şi bicarbonat biliar, motilitatea intestinală, secreţia de insulină şi creşterea mucoasei intestinale;

– acţionează ca inhibitor competitiv pentru gastrină prin cuplarea cu receptorii specifici gastrinei (cu semnificaţie fiziologică incomplet cunoscută).

Efectele stimulatoare ale gastrinei, colecistokininei şi enteroglucagonului asupra mucoasei gastrointestinale constituie unul din mecanismele prin care tubul digestiv se adaptează la ingestia crescută de hrană. Creşterea ingestiei de hrană determină hipertrofia mucoasei gastrointestinale care poate satisface astfel cerinţele digestive crescute.

Peptidul gastric inhibitor (GIP, *gastric inhibitory peptide*). Acest hormon este secretat de celulele endocrine K din duoden şi jejun. Structural, GIP este un peptid cu 42 aminoacizi. GIP are un timp de înjumătăţire de circa 20 minute, rinichiul fiind principalul organ responsabil de catabolizarea şi excreţia acestui hormon.

Mecanismele de eliberare. Eliberarea GIP este determinată de contactul direct al celulelor endocrine secretoare cu acizii graşi cu catenă lungă din chilul intestinal sau esterii monogliceridici ai acestora. Glucoza stimulează, de asemenea, secreţia de GIP. Efect stimulator au şi unii aminoacizi: arginina, histidina, izoleucina, leucina, lizina şi treonina (un grup de aminoacizi, altul decât cel care stimulează secreţia de gastrină şi CCK). pH-ul acid şi sistemul nervos nu sunt implicate în eliberarea de GIP. Nivelurile ridicate ale insulinei şi glucagonului au efect inhibitor asupra secreţiei de GIP, aspect cu semnificaţie fiziologică incomplet cunoscută (Ginsburg şi Costoff, 1996).

Roluri. GIP a fost confundat iniţial cu enterogastrona, o substanţă eliberată de mucoasa intestinală sub influenţa *p*H-ului acid, a grăsimilor şi a hiperosmolarităţii. Enterogastrona inhibă secreţia de acid a stomacului şi motilitatea gastrică. GIP inhibă într-adevăr secreţia şi motilitatea gastrică, dar în doze mari. Principala acţiune fiziologică a GIP este eliberarea insulinei. Această acţiune apare doar în cazul în care eliberarea GIP este însoţită de absorbţia glucozei şi de creşterea concentraţiei serice a glucozei. De la acest efect provine cea de-a doua denumire a acestui hormon: GIP = *Glucose-dependent Insulinotropic Peptide*. Efectul insulinostimulator al GIP se manifestă când pragul glucozei serice depăşeşte o creştere de circa 20 mg/dL.

MOTILITATEA GASTROINTESTINALĂ

Prin motilitate gastrointestinală se înţelege totalitatea tipurilor de contracţii ale tractului gastrointestinal. După efectul lor asupra conţinutului gastrointestinal, contracţiile gastrointestinale pot fi *propulsive*, de *depozitare* sau de *amestecare*. Timpul necesar ingestei pentru a trece de la un segment intestinal la următorul se numeşte *timp de tranzit*. Intensificarea motilităţii propulsive scade timpul de tranzit. Diferitele tipuri de contracţii ale musculaturii gastrointestinale au acţiune directă asupra ingestei şi îndeplinesc următoarele roluri:

1. deplasarea ingestei de la un segment intestinal la următorul;
2. menţinerea temporară a ingestei într-o anumită zonă pentru o anumită perioadă de timp în vederea desfăşurării proceselor de digestie şi absorbţie sau în vederea stocării;
3. prelucrarea mecanică a hranei ingerate (mărunţire), amestecarea ei cu sucurile digestive;
4. realizarea contactului întregii ingeste cu suprafaţa de absorbţie digestivă.

Scanned with OKEN Scanner

ACTIVITATEA ELECTRICĂ A MUSCULATURII TUBULUI DIGESTIV

Miocitele celor două straturi musculare (circular şi longitudinal) ale tubului digestiv sunt interconectate alcătuind o adevărată reţea. Interconectarea celulelor musculare din structura tubului digestiv se face prin joncţiuni *gap* sau *nexus*. Joncţiunile crează o legătură electrică între celule şi permit transmiterea potenţialului de membrană de la o celulă la alta. Acest aranjament permite tractului gastrointestinal să se comporte din punct de vedere funcţional ca un sinciţiu (masă multinucleată de protoplasmă formată prin contopirea celulelor) ce permite propagarea undelor de depolarizare prin întreaga musculatură.

Celulele musculare netede ale tractului gastrointestinal menţin ca oricare alte celule o diferenţă de potenţial electric pe cele două feţe ale plasmalemei, faţa internă fiind încărcată cu sarcini electrice negative, iar faţa externă cu sarcini electrice pozitive. Menţinerea acestui potenţial de membrană implică transportul selectiv al unor ioni spre interiorul sau spre exteriorul celulei.

Potenţialul de membrană al celulelor musculare netede din structura tubului digestiv se deosebeşte, însă, de cel al altor tipuri de celule prin aceea că nu se menţine constant la valoarea de repaus (între –70 şi –60 mV). Plasmalema celulelor musculare netede din structura tractului digestiv se depolarizează sau se hiperpolarizează spontan, deviind de la valorile de bază cu până la ±30 mV. În condiţii de repaus, depolarizarea este numai parţială; potenţialul de membrană nu ajunge niciodată la 0 mV. Întrucât celulele sunt interconectate electric, variaţiile potenţialului lor de membrană se propagă de la o celulă la alta pe suprafeţe mari ale musculaturii. În intestinul subţire, aceste variaţii de potenţial iau naştere cel mai frecvent în duoden, care acţionează ca un adevărat *pacemaker*: iniţiază schimbări ale potenţialului de membrană ce se propagă aboral pe lungimea intestinului subţire (fig. 6.5). Aceste deplasări aborale ale undelor de depolarizare parţială sunt numite *unde lente* sau *ritm electric bazal*. **Undele lente sunt similare potenţialului postsinaptic excitator (PPSE) care se formează pe membrana neuronului.** La câine, undele lente apar în intestinul subţire cu o frecvenţă de 20/min. În stomac sau colon, frecvenţa lor este considerabil mai mică: 5/min. Undele lente apar la toate speciile, diferită fiind numai frecvenţa şi amplitudinea lor.

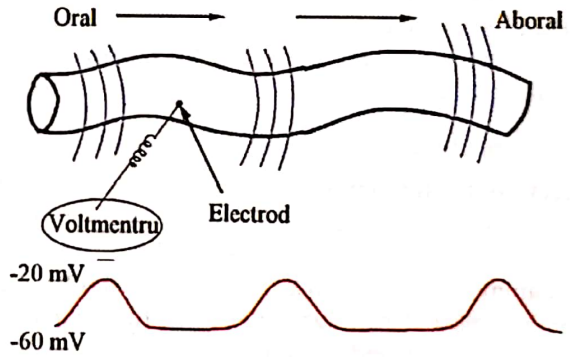


Figura 6.5. Depolarizarea parţială coordonată a membranei fibrelor musculare ale tractului gastrointestinal produce undele de depolarizare ce se deplasează pe lungi segmente intestinale. Electrozii amplasaţi pe sau în apropierea suprafeţei muşchiului înregistrează schimbările de potenţial pe măsură ce undele îi traversează.

Formarea şi propagarea undelor lente sunt proprietăţi intrinseci ale musculaturii netede gastrointestinale. În timp ce amplitudinea şi într-un oarecare grad frevenţa acestor unde lente pot fi modulate de sistemele nervos şi endocrin, apariţia lor în diferite zone ale intestinului nu este dependentă de influenţe exterioare muşchiului. Legătura dintre undele lente şi contracţia musculară este, însă, sub control nervos şi umoral.

Formarea potenţialului de acţiune în musculatura netedă gastrointestinală

Undele lente au importanţă în apariţia contracţiei musculare, dar ele nu sunt stimulul direct al contracţiei. Ele trec cu viteză constantă peste musculatura gastro-intestinală indiferent dacă aceasta este activată sau nu pentru contracţie. Celulele musculare ale tractului gastrointestinal se contractă ca şi alte tipuri de celule, numai la apariţia potenţialului de acţiune. Acest potenţial se caracterizează prin depolarizarea completă a membranei pentru o perioadă scurtă de timp. Potenţialul de acţiune apare numai dacă amplitudinea undelor lente depăşeşte o anumită valoare critică (atinge un anumit vârf, fig. 6.6).

Scanned with OKEN Scanner

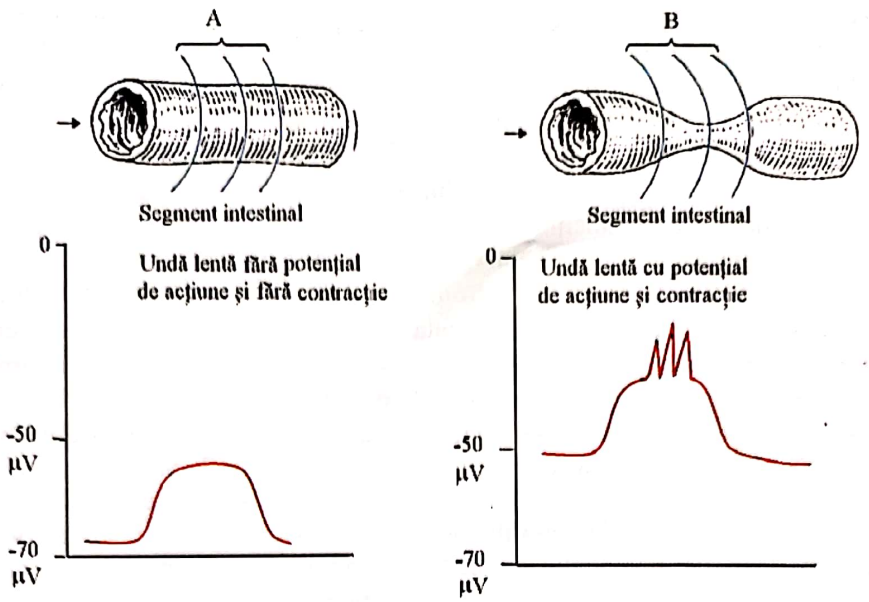


Figura 6.6. A. Propagarea undei de depolarizare al cărei nivel nu atinge valoarea critică de depolarizare nu produce contracție musculară. B. Potențialul de acțiune apare când unda de depolarizare traversează un segment muscular cu o valoare redusă a potențialului de repaus („activat").

Astfel, frecvența potențialelor de acțiune nu poate fi mai mare decât frecvența undelor lente. Nu toate undele lente determină apariția unui potențial de acțiune, dar fiecare potențial de acțiune este rezultatul acțiunii unei unde lente. Frecvența maximă a undelor lente fiind de 5 unde/min, mușchiul nu se poate contracta cu o frecvență mai mare de 5 contracții/min.

Undele lente au rolul de a sincroniza contracțiile musculaturii gastrointestinale. Pentru ca mușchiul neted să-și exercite funcțiile, toate sau majoritatea celulelor sale dintr-un anumit strat sau segment trebuie să se contracte simultan. De exemplu, pentru deplasarea conținutului intestinal dintr-o zonă a intestinului la următoarea este necesară contracția simultană a tuturor celulelor musculare situate împrejurul zonei respective. Dacă unele celule musculare ale aceleiași zone se contractă în timp ce altele se relaxează, contracția nu ar mai avea efectul de propulsare a ingestei din acea zonă. Sistemul nervos nu poate comanda direct contracția simultană a fibrelor musculare din zona circulară respectivă datorită faptului că nu este conectat direct la fibrele musculare ca în cazul musculaturii striate.

Controlul contracției musculaturii netede este realizat prin efectul combinat ale undelor lente cu cel al sistemului nervos intrinsec. Sistemul nervos intrinsec eliberează substanțe neuroreglatoare în vecinătatea fibrelor musculare. Substanțele neuroreglatoare senzitivează (activează) fibrele musculare la acțiunea undelor lente. Când o undă lentă trece peste un grup de celule musculare „activate", întregul grup se contractă. Astfel, sistemul nervos are rolul de a activa (sau „a amorsa") celulele musculare în vederea contracției. Apariția unui potențial de acțiune, însoțit de contracție, pe o anumită zonă a musculaturii gastrointestinale depinde de amplitudinea undei lente și de valoarea potențialului de repaus al celulelor musculare. Dacă amplitudinea undelor lente atinge o anumită valoare (vârf) poate să apară potențialul de acțiune și, respectiv, contracția. **Sistemul nervos intrinsec reglează probabilitatea apariției potențialului de acțiune prin modificarea valorii potențialului de repaus al celulei musculare și, în mică măsură, a amplitudinii undelor lente.** Nervii motori cu acțiune stimulativă asupra musculaturii gastrointestinale cresc valoarea bazală (scad valoarea absolută) și amplitudinea undelor lente în timp ce nervii inhibitori au efecte opuse. Stimularea parasimpaticului (prin intermediul nervilor colinergici ai sistemului intrinsec) intensifică activitatea musculară intestinală în timp ce stimularea simpaticului are efecte opuse. **Contracția unei anumite zone a intestinului este realizată prin variații locale ale activității sistemului nervos intrinsec în asociație cu sistemele endocrin și nervos extrinsec.** Unele zone ale intestinului pot fi „activate" pentru contracție în timp ce altele nu. Trecerea undelor lente peste zonele activate determină apariția potențialului de acțiune și a contracției în timp ce traversarea zonelor neactivate nu este urmată de apariția potențialului de acțiune. Mecanismele descrise mai sus se derulează pe tot tractul gastrointestinal, dar sunt perfecționate în special pe stomac și duoden.

Scanned with OKEN Scanner

PREHENSIUNEA, MASTICAȚIA ȘI DEGLUTIȚIA

Prehensiunea este actul fiziologic de preluare a furajelor în cavitatea bucală. În general aceasta constă în apucarea hranei cu buzele, dinții sau limba prin mișcări coordonate ale unor grupuri de mușchi striați. Modalitatea de preluare a furajelor diferă cu starea de agregare a acestora și cu specia de animale.

Prehensiunea furajelor solide

Câinele și pisica apucă hrana cu dinții pentru a o introduce în caviatatea bucală ajutându-se uneori de membrele anterioare. Bovinele utilizează pentru apucarea furajelor limba care este foarte mobilă. Ele retează iarba între dinții incisivi ai maxilarului inferior și bureletul incisiv al maxilarului superior. Rumegătoarele mici pasc ajutându-se în principal de incisivi și mai puțin de limbă. Suprafața limbii rumegătoarelor este rugoasă și acoperită de papile cornificate orientate spre laringe, ceea ce ajută la unidirecționarea sensului de deplasare a furajelor. Calul paște ajutându-se de buze care sunt foarte mari, mobile și sensibile. Iarba este adunată cu buzele, introdusă între incisivi și retezată printr-o mișcare ușoară a capului. Pentru prehensiunea boabelor, calul se servește de limbă și buze. Pentru prehensiunea rădăcinilor mari de sfeclă, calul procedează la detașarea unor bucăți reduse din aceasta cu ajutorul incisivilor (ceea ce evită înecarea). Porcul crescut în libertate râmă. Porcul taie iarba folosindu-se de incisivi, iar din suculente detașează bucăți potrivite ajutându-se în special de incisivii inferiori.

Prehensiunea furajelor lichide

Carnivorele beau cu ajutorul limbii. Câinele își introduce limba în formă de cupă în lichid apoi o retrage în cavitatea bucală. Pisica bea introducând limba în lichid și retrăgând-o apoi în cavitatea bucală: lichidul rămâne din abundență pe suprafața papilelor linguale. Speciile de mamifere de fermă beau aplicând buzele apropiate una de cealaltă pe suprafața lichidului, pe care îl aspiră prin fanta labială. Calul și vaca beau introducând în apă doar partea mediană a fantei labiale. În același fel procedează și porcul dar, datorită comisurii labiale foarte lungi, în timpul aspirației lichidului este aspirat și aer, ceea ce determină apariția unui zgomot specific. Lichidele sunt aspirate prin coborârea mandibulei și crearea unei depresiuni în cavitatea bucală. **Suptul** se face prin crearea unei depresiuni ritmice asupra mamelonului introdus în cavitatea bucală, între limbă și palatul dur.

La toate speciile prehensiunea este un act fiziologic coordonat prin acțiunea directă a sistemului nervos central.

Masticația implică activitatea mecanică a limbii, maxilarelor și obrajilor, fiind primul act al digestiei. Prin masticație, furajele sunt prelucrate în particule de dimensiuni mici, înmuiate și lubrifiate prin amestecare cu saliva astfel încât să poată fi deglutite. Uneori câinele degluteşte hrana numai după o masticație sumară. Pisica gustă hrana și efectuează o masticație minuțioasă.

Deglutiția constă în trecerea hranei din cavitatea bucală în stomac. Implică *timpi voluntari* și *timpi involuntari* și are loc după ce hrana a fost masticată.

Timpul bucal al deglutiției

În timpul bucal (voluntar) al deglutiției, hrana masticată este strânsă într-un bol și apoi împinsă în faringe cu ajutorul limbii. La pătrunderea hranei în faringe sunt excitați receptorii senzitivi din mucoasa acestuia, declanșându-se timpii involuntari ai deglutiției: timpul faringian și timpul esofagian.

Timpul faringian al deglutiției

Faringele este o cale comună, digestivă și respiratorie. Rolul fiziologic major al faringelui este de a asigura pătrunderea aerului și numai a aerului în căile aeriene pe de o parte, iar pe de altă parte pătrunderea hranei și a apei și numai a hranei și a apei în esofag. Timpul faringian al deglutiției direcționează bolul alimentar din cavitatea bucală în esofag evitând căile aeriene. Acest timp implică derularea coordonată a unei serii de acțiuni:

– respirația se opreşte temporar;
– palatul moale se ridică închizând nasofarinxul, pentru a preveni pătrunderea hranei în aceasta;
– limba presează palatul dur închizând orificiul oral al faringelui;
– osul hioid și laringele sunt trase înainte, acțiune care servește la poziționarea glotei sub epiglotă, blocând orificiul laringian;
– cartilajele aritenoide se contractă, ceea ce ajută la închiderea laringelui, contribuind la prevenirea pătrunderii bolului în acesta.

Scanned with OKEN Scanner

După închiderea tuturor orificiilor amintite, faringele este străbătut de o undă de contracţie musculară care împinge bolul în esofag. Imediat ce bolul atinge esofagul, sfincterul esofagian superior se relaxează, primind hrana.

Timpul esofagian al deglutiţiei

Esofagul prezintă în structura peretelui său două straturi musculare: longitudinal extern şi circular intern. La majoritatea speciilor de animale domestice, musculatura esofagului are structură striată pe toată lungimea. Primatele, calul, vaca şi pisica prezintă o zonă de esofag distal cu musculatură netedă. Porţiunea cu musculatură striată se află sub control nervos somatic, fibrele aferente ale neuronilor respectivi fiind ataşate nervului vag. Porţiunea de esofag cu musculatură netedă se află sub controlul direct al sistemului nervos intrinsec şi sub controlul indirect al sistemului vegetativ. Plexul nervos mienteric este prezent pe toată lungimea esofagului, în zona cu musculatură striată având probabil funcţie senzorială. Plexul mienteric coordonează contracţiile celor două zone, striată şi netedă, ale esofagului atât între ele cât şi cu cele ale stomacului. În funcţie de activitatea motorie, esofagului i se disting: un sfincter superior, un corp şi un sfincter inferior. Sfincterul esofagian superior este cunoscut şi sub numele de *muşchi cricofaringian*. Acest muşchi împreună cu extremitatea superioară a esofagului sunt ataşate cartilajului cricoid al laringelui. Între deglutiţii, acest muşchi presează extremitatea superioară a esofagului pe cartilajul laringian menţinându-i închis orificiul superior. În timpul deglutiţiei, muşchiul cricofaringian se relaxează, iar laringele este tras înainte.

Deoarece deschiderea superioară a esofagului este ataşată laringelui, deplasarea înainte a laringelui tinde să deschidă pasiv orificiul esofagian superior. Corpul esofagului serveşte ca simplu conduct transportând rapid hrana de la faringe la stomac.

Propulsarea bolului alimentar prin esofag se face prin contracţii peristaltice ale musculaturii acestuia. Contracţiile peristaltice se propagă de la locul de origine pe lungimea întregului esofag. Contracţiile peristaltice ale esofagului îşi au originea în extremitatea cranială a acestuia; ele reduc sau obliterează lumenul esofagian şi se propagă aboral, împingând bolul alimentar spre cardia. Contracţia fibrelor longitudinale în cadrul undei peristaltice măreşte diametrul lumenului esofagian, acomodându-l la dimensiunile bolului alimentar (fig. 6.7).

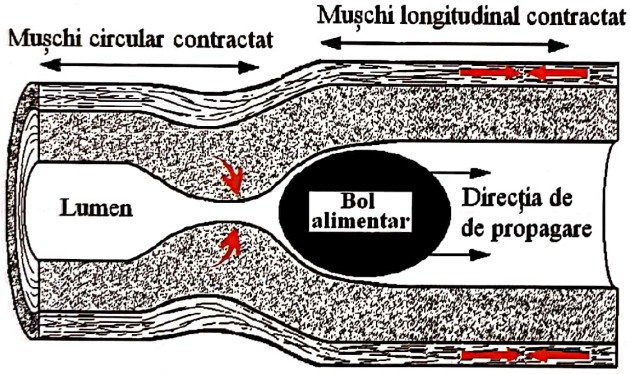


Figura 6.7. Transportul bolului alimentar prin esofag ca urmare a formării şi propagării undei peristaltice. Săgeţile în roşu indică direcţia de contracţie (original).

Când bolul alimentar atinge extremitatea distală a esofagului, sfincterul esofagian inferior se relaxează permiţându-i pătrunderea în stomac. Dacă în urma primei unde peristaltice în esofag mai rămân resturi de hrană sunt generate unde peristaltice secundare. Una sau mai multe unde secundare transportă restul de hrană în stomac, lăsând mucoasa esofagiană curată. Dacă undele secundare nu pot împinge spre stomac hrana sau, eventual, diferiţi corpi străini blocaţi în esofag, acestea se transformă în spasme musculare puternice în jurul materialului depozitat.

Între deglutiţii, corpul esofagului este relaxat, iar cele două sfincttere, superior şi inferior, sunt contractate. Contracţia celor două sfincttere este importantă fiziologic deoarece asupra corpului esofagului se exercită presiuni exterioare variabile. Astfel, în inspiraţie, porţiunea intratoracică a esofagului suportă o scădere de presiune. Dacă cele două sfincttere nu ar fi închise, inspiraţia pulmonară ar determina pătrunderea de aer din faringe şi refluxul ingestei din stomac în lumenul esofagian. Conţinutul gastric pătruns în esofag determină arsuri ale mucoasei esofagiene prin pH-ul scăzut (boala de reflux gastro-esofagian). La unele specii, închiderea sfincterului esofagian inferior este întărită de raporturile anatomice ale esofagului cu

Scanned with OKEN Scanner

stomacul. Esofagul se deschide în stomac oblic. Dilatarea stomacului prin umplere blochează deschiderea esofagiană întocmai ca o supapă împiedicând refularea ingestei spre esofag. În timpul deglutiţiei, contracţia musculaturii longitudinale a esofagului determină scurtarea acestuia, permiţând deschiderea orificiului de comunicare cu stomacul. Blocarea anatomică a refluxului ingestei din stomac în esofag prin umplerea stomacului este în mod deosebit funcţională la cal. La această specie, creşterea presiunii intragastrice închide puternic orificiul esofagian inferior determinând ruperea stomacului în încercările de vomă („nod de cravată elveţian").

MOTILITATEA GASTRICĂ

Motilitatea gastrică are rolul de a asigura depozitarea temporară a hranei ingerate, procesarea ei într-o masă de consistenţă fluidă, punerea în contact cu sucul gastric şi eliberarea controlată a acesteia în intestin. Pentru a furniza intestinului subţire un conţinut de consistenţă fluidă, stomacul mărunţeşte particulele alimentare ingerate şi le „cerne" la pătrunderea în intestin.

Pentru îndeplinirea acestor roluri, peretele stomacului prezintă două zone distincte fiziologic şi structural: o zonă proximală situată la extremitatea esofagiană şi o zonă distală situată la extremitatea pilorică, numită *antru*.

Zona proximală a stomacului serveşte funcţiei de depozit, prezentând o slabă activitate peristaltică. Stratul muscular din peretele acestei zone este slab dezvoltat, iar epiteliul este de tip esofagian (fără glande secretorii). Activitatea musculară predominantă a acestei zone constă în contracţii slabe şi continue numite *contracţii tonice*. Contracţiile tonice au rolul de a adapta volumul gastric la conţinut, contribuind slab la propulsarea ingestei. Adaptarea volumului stomacului la conţinut se face printr-un mecanism reflex constând în relaxarea fibrelor musculare pe măsură ce hrana ajunge în cavitatea gastrică. Prin acest reflex, stomacul se dilată permiţând pătrunderea unei cantităţi relativ mari de hrană fără creşterea semnificativă a presiunii intraluminale. Activitatea de melanjare a hranei fiind redusă, bolurile se depozitează stratificat, în ordinea în care au fost deglutite. Când stomacul a fost umplut, tensiunea pereţilor zonei proximale creşte uşor, împingând hrana în zona antrului, unde va fi procesată în vederea eliberării ei în duoden.

Zona distală a stomacului are rolul de a mărunţi hrana, de a o pune în contact cu secreţiile gastrice şi de a o transporta în duoden. Antrul prezintă o activitate motorie intensă caracterizată prin contracţii peristaltice puternice cu originea în zona mijlocie a stomacului de unde se propagă spre pilor. Ele cresc în viteză şi forţă pe măsura apropierii de pilor. Pilorul rămâne deschis între două unde peristaltice consecutive şi în perioada cât stomacul este gol. Când contracţiile peristaltice ajung la pilor, acesta se contractă blocând evacuarea particulelor alimentare mari şi permiţând evacuarea numai a ingestei fin prelucrate (fig. 6.8). Particulele alimentare care părăsesc cavitatea gastrică au diametrul sub 2 mm. Particulele cu diametru mai mare sunt compresate şi respinse în antru de către unda contractilă peristaltică, acţiune numită *retropulsie*. Astfel, activitatea motorie a stomacului distal serveşte nu numai pentru propulsarea hranei, ci şi pentru mărunţirea şi amestecarea ei.

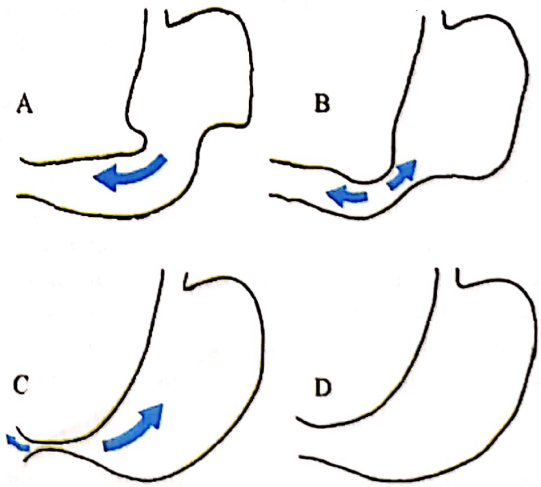


Figura 6.8. Activitatea de cernere şi amestecare a stomacului: A – unda peristaltică generată în zona fundică a stomacului se deplasează spre pilor; B – pe măsura apropierii de pilor a undei peristaltice, pilorul se contractă determinând reîntoarcerea în cavitatea gastrică a unei părţi din ingesta; C – când unda peristaltică atinge pilorul, o cantitate mică de ingesta (mărunţită şi lichefiată) trece prin pilor în duoden; D – între contracţii nu apar mişcări ample de conţinut.

Scanned with OKEN Scanner

Controlul motilității gastrice

Motilitatea stomacului ca şi a altor segmente ale tubului digestiv se află sub control dublu, nervos şi umoral. Controlul nervos se exercită prin mecansime intrinseci şi mecanisme extrinseci. Reglarea motilității gastrice prin *mecansim intrinsec* este descrisă în subapitolul *Inervația intrinsecă a tubului digestiv*. Reglarea nervoasă *extrinsecă* este dublă: parasimpatică şi simpatică. Parasimpaticul exercită principalul control extrinsec asupra activității motorii a stomacului. Terminațiile nervului vag fac sinapsă cu neuronii plexului gastric mienteric. Excitarea nervului vag are efecte diferite pe cele două zone ale stomacului: determină inhibarea activității motorii în stomacul proximal, ceea ce duce la relaxare adaptativă, şi intensifică activitatea peristaltică în stomacul distal. Stimularea vagală a zonei distale este mediată de acetilcolină. Mediatorul chimic responsabil de inhibarea vagală în stomacul proximal este încă insuficient cunoscut, presupunându-se a fi VIP. Bivagotomia supradiafragmatică duce la atonie gastrică şi spasm piloric. Acțiunea parasimpasticului asupra stomacului este influențată atât de aferențe centrale (corticale şi subcorticale) cât şi de aferențe sosite de la mucoasa gastrică şi cea intestinală. Stimuli *psihici* determină excitarea parasimpaticului şi astfel activarea stomacului în vederea primirii hranei încă din *faza cefalică* a digestiei. Parasimpaticul este stimulat şi de aferențe sosite de la mucoasa gastrică în urma pătrunderii hranei în stomac, prin *reflex vago-vagal*. Excitantul fiziologic al activității reflexe motorii gastrice este reprezentat de prezența alimentelor în stomac şi de distensia pereților stomacali. Rolul *sistemului endocrin* în reglarea activității motorii a stomacului este încă insuficient cunoscut. Gastrina şi motilinul intensifică motilitatatea gastrică. Colecistokinina, secretina, somatostatinul, VIP şi GIP inhibă motilitatea gastrică, cel puțin la unele specii. Rolul hormonilor gastrointestinali în controlul motilității gastrice este dificil de precizat pe baza informațiilor actuale, în majoritatea experiențelor fiind folosite cantități mai mari decât cele secretate fiziologic (Hăulică, 1996).

Reglarea ratei de evacuare a stomacului

Rata de evacure a stomacului trebuie să fie echilibrată cu rata digestiei intestinale. Deoarece unele furaje sunt digerate şi absorbite mai rapid decât altele, cantitatea de hrană care părăseşte stomacul trebuie reglată în funcție de volumul conținutului intestinului subțire. În acest sens există reflexe care reglează golirea stomacului şi permit acestui organ să-şi îndeplinească rolul de depozitare a hranei ingerate. Controlul evacuării stomacului se face prin *reflexul enterogastric*. Arcul reflex implică participarea sistemului nervos intrinsec şi a celui extrinsec. Receptorii acestui reflex sunt localizați în mucoasa duodenală, calea senzitivă este reprezentată de fibre aferente ale vagului, integrarea informațiilor senzitive se face în trunchiul cerebral, iar calea eferentă este reprezentată de fibre motorii ale nervului vag. Receptorii sunt excitați de supraîncărcarea duodenală, pH-ul scăzut, presiunea osmotică ridicată, prezența substanțelor iritante şi prezența produşilor de digestie ai proteinelor sau grăsimilor. Se pare că pentru fiecare din aceşti stimuli există receptori specializați, încă neidentificați morfologic. Excitarea acestor receptori inhibă motilitatea stomacului şi, în consecință, evacuarea acestuia. Există şi un arc *reflex intrinsec* ai cărui receptori se află în mucoasa duodenală, neuronii motori aparținând plexurilor mienterice, care controlează direct evacuarea gastrică. Alte reflexe inhibitoare gastrice sunt *reflexul ileogastric* (tensionarea peretelui ileonului prin umplere determină inhibarea evacuării gastrice) şi *reflexul anogastric* (întârzierea evacuării stomacului prin tensionarea anusului).

Sistemul endocrin gastrointestinal controlează evacuarea stomacului în oarecare măsură. La câine, GIP inhibă evacuarea stomacului. Colecistokinina şi secretina diminuează motilitatea antrală, contractă pilorul şi întârzie evacuarea stomacului. Gastrina şi motilinul stimulează evacuarea stomacului.

Reflexul enterogastric controlează evacuarea stomacului prin reglarea motilității acestuia. Modalitatea prin care motilitatea gastrică realizează evacuarea stomacului diferă cu starea de agregare a hranei în momentul ingerării: solidă sau lichidă. Rata de evacuare a ingestei *solide* este dependentă de rata cu care aceasta este mărunțită în particule suficient de mici pentru a străbate orificiul piloric. Rata de mărunțire depinde la rândul ei de motilitatea antrului. Hrana *lichidă* în schimb părăseşte stomacul mai repede decât cea solidă, fiind mai puțin dependentă de motilitatea antrală şi mai mult de motilitatea stomacului proximal. Datorită motilității scăzute a stomacului proximal, în zona acestuia lichidele şi solidele tind să se separe. Creşterea tensiunii pereților stomacului forțează lichidele spre antru. Ajunse aici, lichidele trec relativ rapid în duoden, în funcție de motilitatea pilorului. Pe de altă parte, creşterea tensiunii pereților stomacali are doar

Scanned with OKEN Scanner

un efect redus asupra transportului hranei solide deoarece aceasta nu poate părăsi corpul stomacului până nu are la dispoziţie suficient spaţiu în zona antrală. Astfel, evacuarea lichidelor este dependentă mai mult de motilitatea corpului stomacului în timp ce evacuarea hranei solide este dependentă în principal de motilitatea antrului. *Rolul pilorului* în evacuarea stomacului este mai puţin important (Cunningham, 1992). Extirparea acestuia duce la o uşoară creştere a ratei de evacuare a hranei solide sau lichide. În condiţii obişnuite, la câine, un prânz lichid are o rată de înjumătăţire de circa 18 minute în timp ce evacuarea hranei solide se face mult mai lent, dependent de conţinutul în grăsime. O hrană solidă cu conţinut sărac în lipide este evacuată din stomacul de câine în aproximativ 3–4 ore.

Între tainuri, cavitatea stomacală este păstrată liberă de conţinut. În timpul prelucrării mecanice a hranei, unele particule nu pot fi reduse la dimensiuni sub 2 mm. Particulele alimentare cu dimensiuni peste aceste limite nu pot părăsi stomacul în timpul fazei digestive. Acestea sunt evacuate prin acţiunea unui complex de mişcări cunoscut sub numele de *motilitate interdigestivă*. În cadrul acestui complex, pilorul se relaxează şi apare o undă peristaltică puternică. Această undă străbate antrul forţând pătrunderea hranei nedigerate în duoden. Motilitatea interdigestivă are rolul de a păstra cavitatea stomacală liberă de material nedigestibil. Undele peristaltice ale complexului motil interdigestiv apar la intervale de aproximativ 1–2 ore în perioadele în care stomacul este relativ golit de hrană. Ingestia continuă a hranei inhibă apariţia motilităţii interdigestive. La erbivore (monogastrice), care ingeră hrană aproape în permanenţă, motilitatea interdigestivă apare la intervale de aproximativ o oră chiar în prezenţa hranei digestibile în stomac (Cunningham, 1993).

Voma

Voma este un act reflex complex care constă în evacuarea conţinutului gastric prin cavitatea bucală. Voma este precedată de reacţii vegetative de greaţă, transpiraţii reci, sialoree, paloare, lăcrimare şi modificare a respiraţiei.

Stimulii aferenţi ai refexului de vomă provin de la un număr mare de receptori: **interoceptorii** mucoasei gastrice, ai căilor biliare, ai duodenului etc. Aceşti receptori sunt excitaţi de substanţe iritante. Excitarea acestor receptori este condusă pe **calea senzitivă** a nervului vag la **centrul vomei** din bulb. Excitaţiile ajunse la centrul vomei sunt transformate în **impulsuri motorii** care sunt conduse până la nucleul solitar apoi la neuronii substanţei reticulate ai căror axoni fac sinapsă cu neuronii visceromotorii din cordoanele anterioare ale măduvei cervicale şi toracale. Excitaţiile acestor neuroni motori sunt conduse la **musculatura efectoare** determinând derularea în succesiune a următoarelor acţiuni:

1. relaxarea musculaturii stomacului, a sfincterului esofagian inferior şi a cardiei, dispariţia undelor peristaltice simultan cu contracţia pilorului;
2. contracţia bruscă şi puternică a musculaturii peretelui abdominal şi a diafragmei în vederea creşterii presiunii intraabdominale;
3. expansiunea cavităţii toracice în timp ce glota rămâne închisă, acţiune ce scade presiunea intratoracică;
4. deschiderea sfincterului esofagian superior şi evacuarea eventualului conţinut gastroduodenal.

Stimularea directă a mucoasei gastroduodenale nu este, însă, singura care determină voma, astfel încât voma nu este totdeauna un indicator al unei tulburări gastrointestinale. Stimularea *zonei trigger* din mezencefal determină apariţia de impulsuri ce se transmit la centrul vomei determinând voma. Substanţele medicamentoase care produc voma (substanţe *emetizante*) acţionează fie prin excitarea zonei trigger, fie reflex prin iritarea mucoasei gastrice. De asemenea, excitarea prelungită ca în răul de mişcare (răul de avion, răul de tren, răul de vapor etc.) a *receptorilor canalelor semicirculare* din urechea internă poate conduce la vomă.

MOTILITATEA INTESTINULUI SUBŢIRE

Intestinul subţire prezintă două tipuri de motilitate: una care se desfăşoară *în faza digestivă*, imediat după pătrunderea ingestei în lumenul său, şi o alta care se desfăşoară *în faza interdigestivă*, când în intestin se află o cantitate redusă de ingesta. Motilitatea din **faza digestivă** a activităţii intestinului subţire poate fi *nepropulsivă* sau *propulsivă*.

Scanned with OKEN Scanner

Motilitatea nepropulsivă este reprezentată în principal de contracţiile de *segmentaţie*. Segmentaţia este realizată de musculatura circulară a intestinului şi se bazează pe un mecanism reflex (fig. 6.9). Zone de intestin subţire obişnuit lungi de 3–4 cm se contractă puternic divizând intestinul în segmente cu lumen micşorat şi segmente cu lumen nemodificat. După câteva secunde, zonele contractate se relaxează şi zonele relaxate se contractă. Aceste contracţii „mulg" conţinutul intestinal înainte şi înapoi, îl amestecă cu sucurile digestive (favorizând digestia) şi îl aduc în contact cu suprafaţa mucoasei (favorizând absorbţia). Contracţiile de segmentaţie reduc viteza de deplasare a conţinutului intestinal datorită închiderii lumenului. Alte contracţii intestinale cu efect nepropulsiv sunt:

1. contracţii ale *vilozităţilor intestinale*, ce favorizează deplasarea limfei din chiliferul central;
2. contracţii ale *muscularis mucosae* ce determină plisarea mucoasei;
3. contracţii *tonice*, cu rol în adaptarea lumenului intestinal la conţinut;
4. contracţii de *pendulare*, care sunt contracţii izolate ale musculaturii longitudinale cu rol în amestecarea conţinutului prin alunecarea anselor intestinale una pe lângă cealaltă.

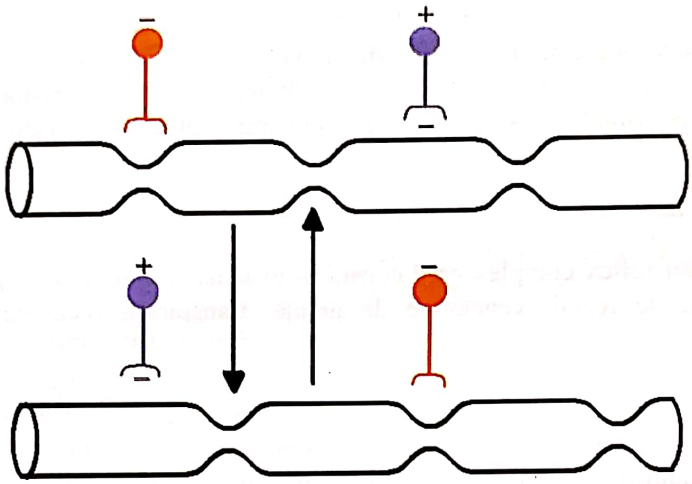


Figura 6.9. Reflexul de segmentaţie. Acest model de contracţie este controlat de neuroni inhibitori care inervează musculatura netedă circulară. Când aceşti neuroni sunt stimulaţi (+), ei inhibă contracţia musculaturii circulare, iar când sunt inhibaţi (–), musculatura se poate contracta. Contracţiile de segmentaţie nu se propagă în vre-o direcţie, dar pot să apară pe orice segment intestinal.

Motilitatea propulsivă din faza digestivă constă în principal în contracţii *peristaltice*. Contracţiile peristaltice sunt alcătuite dintr-o undă de contracţie a musculaturii longitudinale urmată de o undă de contracţie a musculaturii circulare. Aceste contracţii sunt generate într-un *pacemaker duodenal* şi se deplasează sub formă de unde în sens aboral străbătând segmente scurte de intestin apoi se pierd. Sub acţiunea acestor contracţii, conţinutul intestinal este deplasat în spirală în sens invers acelor de ceasornic, aboral, pe distanţe reduse şi resupus acţiunii contracţiilor de segmentaţie. Contracţiile peristaltice se transmit *unidirecţional*: secţionarea unei anse intestinale şi suturarea ei în poziţie inversă determină acumularea aborală a conţinutului intestinal. Baylis şi Starling au formulat legea intestinului, conform căreia aplicarea unei excitaţii pe un segment intestinal determină contracţia fibrelor musculare circulare pe segmentul proximal de deasupra sa şi o relaxare pe un teritoriu subiecent al segmentului respectiv. Conform acestei teorii, contracţia peristaltică este alcătuită dintr-o undă de contracţie precedată de o undă de relaxare. Antiperistaltismul intestinului subţire este nefiziolgic.

Motilitatea din **faza interdigestivă** a activităţii intestinului subţire constă în contracţii peristaltice puternice numite *complex motil migrator* sau *complex mioelectric migrator* (CMM). CMM îşi are originea în duoden sub formă de unde lente. Unele dintre aceste contracţii se pierd înainte de a atinge ileonul, iar altele străbat intestinul subţire pe toată lungimea. CMM are rol în eliberarea intestinului subţire de resturile de hrană nedigerate, transportându-le în intestinul gros. De asemenea, CMM are rolul de a împiedica suprapopularea intestinului subţire cu microorganisme. Normal, duodenul beneficiază de o populaţie microbiană redusă, această populaţie crescând spre extremitatea distală a ileonului. Pentru funcţionarea normală a intestinului subţire este necesară menţinerea acestei distribuţii microbiene. CMM împiedică migraţia microbiană de la ileon spre duoden.

Scanned with OKEN Scanner

Reflexele intestinale

Principalele reflexe intestinale sunt:

– reflexele de *peristaltism* şi *segmentaţie*, care sunt declanşate de stimularea neuronilor din plexurile nervoase intestinale;

– reflexul *enterogastric* şi reflexul *ileogastric*, descrise la *Reglarea ratei de evacuare a stomacului*;

– reflexul *ileocecal* sau *ileocolic*, declanşat de distensia ileonului. Acest reflex determină creşterea motilităţii ileonului şi relaxarea sfincterului ileocecal, permiţând trecerea chimului din ileon spre cecum. Distensia colonului determină şi contracţia reflexă a sfincterului ileocecal prevenind refluxul conţinutului colonic;

– reflexul *gastroileal*, iniţiat de distensia stomacului, determină creşterea motilităţii ileale. Reflexul poate avea mediaţie extrinsecă sau poate fi mediat de gastrină;

– reflexul *inhibitor intestino-intestinal*, declanşat de distensia unui segment intestinal, determină relaxarea restului intestinului. Similar acestui reflex este reflexul *inhibitor colocolic* observat în colon. Ambele reflexe sunt mediate de simpatic.

Rolul sfincterului ileocecal

Sfincterul ileocecal este situat la joncţiunea dintre ileon şi intestinul gros (fig. 6.10). El este alcătuit dintr-un puternic inel muscular ce rămâne contractat aproape permanent. La cele mai multe specii, valvula ileocecală posedă şi un pliu de mucoasă care asigură sensul unic de deplasare al conţinutului, blocând reîntoarcerea conţinutului din colon în ileon. Când unda peristaltică atinge sfincterul ileocecal, acesta se relaxează permiţând trecerea materialului transportat în intestinul gros. Creşterea presiunii hidrostatice în intestinul gros determină creşterea tensiunii contractile a sfincterului ileocecal.

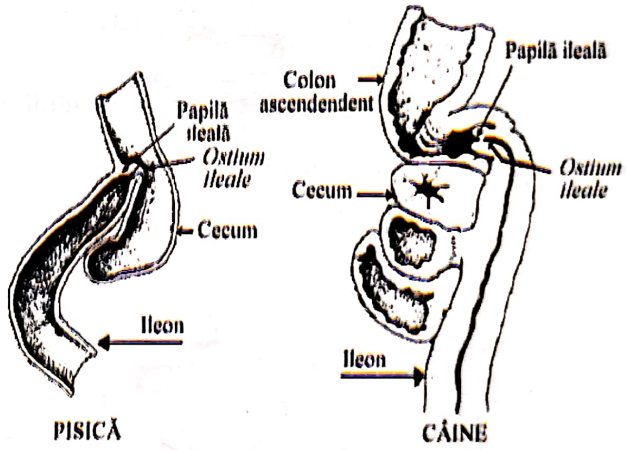


Figura 6.10. Valvula ileocecală la pisică şi câine: această structură asigură sensul unic al tranzitului intestinal între ileon şi cecum.

Reglarea motilităţii intestinale

La baza fenomenelor motorii intestinale stau *activitatea miogenă spontană* şi *activitatea nervoasă intrinsecă*, descrise în detaliu în subcapitolul *Formarea potenţialului de acţiune în musculatura netedă gastrointestinală*. Activitatea neuromusculară intrinsecă a intestinului subţire este coordonată şi controlată *de inervaţia extrinsecă* dublă (simpatică şi parasimpatică) şi antagonistă: parasimpaticul creşte frecvenţa şi amplitudinea contracţiilor intestinale, iar ortosimpaticul le micşorează. Prezenţa celulozei în hrană determină accelerarea peristaltismului gastrointestinal prin excitarea mecanică a receptorilor parasimpatici mucosali. Teoria antagonismului vagosimpatic pierde, însă, tot mai mult teren, fiind înlocuită de cea a *sistemului antagonic stimulator-inhibitor colinergic-peptidergic* (vezi *Inervaţia intrinsecă a tubului digestiv*). Motilitatea intestinului este supusă şi influenţelor nervoase superioare corticale. Frica, durerea, teama produc anemia mucoasei intestinale şi inhibarea motilităţii. Reglajul *umoral* al motilităţii intestinale constă în intervenţia gastrinei, colecistokininei şi a secretinei. Estrogenii inhibă motilitatea intestinală producând constipaţie (în hiperfoliculinemie). Substanţe medicamentoase de tipul pilocarpinei şi prostigminei ca şi histamina şi bradikinina intensifică motilitatea intestinală în timp ce adrenalina şi atropina o inhibă.

Scanned with OKEN Scanner

MOTILITATEA COLONULUI

Principalele funcţii ale colonului sunt: 1) *absorbţia* apei şi a electroliţilor, 2) *fermentarea* materiei organice care a scăpat digestiei şi absorbţiei intestinului subţire, 3) *depozitarea* temporară a fecalelor.

Dominanţa uneia sau alteia din cele trei funcţii variază cu specia şi particularităţile anatomice ale colonului. Determinantul major al dimensiunilor colonului este gradul de implicare în asigurarea cerinţelor energetice prin procese fermentative. La specii cum ar fi calul şi iepurele, la care procesele fermentative din intestinul gros asigură în mare parte necesarul energetic al organismului, acest segment digestiv este în mod deosebit dezvoltat. În schimb, câinele, specie la care aportul energetic din procese fermentative este redus, posedă un intestin gros slab dezvoltat (fig. 6.11).

În ciuda marii diversităţi anatomice, motilitatea colonului este similară pentru diferite specii de animale domestice.

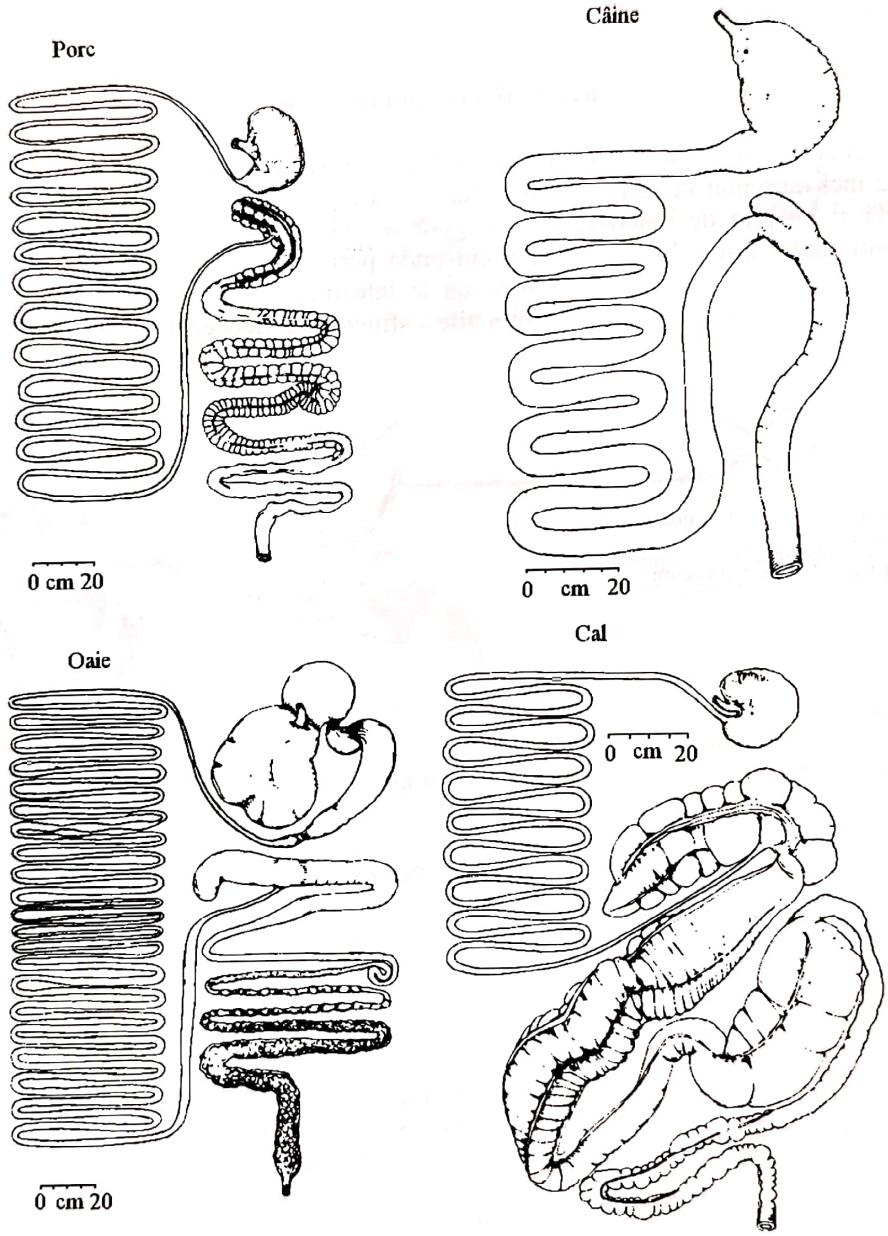


Figura 6.11. Dezvoltarea relativă a intestinului gros la diferite specii de animale (omnivore, carnivore, erbivore poligastrice, erbivore monogastrice) variază cu intensitatea proceselor fermentative desfăşurate în conţinutul acestora (după Swenson, M.J., Reece, W.O., *Dukes' Physiology of domestic animals,* 11th Ed., Cornell University Press, Ithaca, U.S.A., 1993).

Scanned with OKEN Scanner

Motilitatea colonului realizează *propulsia*, *retropulsia* şi *amestecarea conţinutului* acestuia. Amestecarea conţinutului este activitatea motorie predominantă a colonului la majoritatea speciilor, datorită importanţei acesteia în procesele de fermentaţie şi absorbţie.

Contracţiile de segmentare realizează amestecarea conţinutului şi contactul lui intim cu mucoasa favorizând absorbţia electroliţilor şi a apei. Ca şi cele din intestinul subţire, aceste contracţii sunt realizate de fibrele musculare circulare, sunt echidistante şi pot închide aproape complet lumenul intestinal. La unele specii cum ar fi calul şi porcul, contracţiile de segmentare sunt pronunţate, iar în unele zone determină formarea de saculaţii ale peretelui intestinal denumite *haustre*, vizibile chiar şi după moartea animalului.

Contracţiile peristaltice au frecvenţă scăzută şi deplasează conţinutul în sens aboral. Caracteristice colonului sunt contracţiile care realizează retropulsia conţinutului, denumite *contracţii antiperistaltice*. Contracţiile antiperistaltice sunt unde contractile cu direcţie de propagare orală, opusă contracţiilor peristaltice. Antiperistaltismul este rezultatul activităţii unor *unde lente* care au originea în colon. Formarea acestor unde este sub controlul sistemului nervos *intrinsec*. Undele lente sunt generate de formaţiuni *pacemaker* localizate în unul sau mai multe puncte din intestinul gros. Formaţiunile pacemaker nu sunt structuri anatomice distincte ci zone de activitate ale sistemului nervos intrinsec, astfel încât ele nu sunt staţionare ci pot fi repoziţionate. Contracţiile antiperistaltice apar în acele segmente ale intestinului gros în care undele lente migrează în sens oral. Contracţiile antiperistaltice sunt *retropulsive*, întârziind avansarea ingestei spre zonele terminale ale colonului, cauzând malaxarea intensă a conţinutului şi forţând acumularea lui în zona proximală a colonului. Amplitudinea undelor antiperistaltice este maximă în apropierea formaţiunilor pacemaker, de aceea aceste formaţiuni reprezintă puncte de maximă rezistenţă la deplasarea aborală a conţinutului.

Datorită permanentei afluenţe a ingestei spre colon, o parte din material scapă efectului antiperistaltic şi trece în zona cu contracţii peristaltice a colonului, fiind transportat spre extremitatea distală a acestuia. În plus, colonul prezintă perioade de intensă activitate propulsivă care implică participarea lui în întregime în cadrul aşa-numitelor *mişcări de masă*. Frecvent, acestea determină translocaţia distală a întregului conţinut.

Particularităţi ale motilităţii colonului la carnivore

La câine şi pisică, intestinul gros are o anatomie relativ simplă, fiind alcătuit dintr-un cecum scurt şi un colon cu trei porţiuni: ascendentă, transversă şi descendentă. La joncţiunea dintre colonul transvers şi colonul descendent există un pacemaker. Acesta generează contracţii antiperistaltice ale colonului transvers, care au ca efect acumularea ingestei în cecum şi colonul ascendent. În colonul descendent este prezentă o activitate peristaltică moderată în timp ce colonul distal şi rectul sunt obişnuit contractate şi lipsite de conţinut luminal. Conţinutul colonului are obişnuit consistenţă fluidă. El este intens malaxat în porţiunile ascendentă şi transversă ale colonului, unde cea mai mare cantitate de electroliţi şi apă este absorbită. La pătrunderea în colonul descendent, conţinutul este semisolid şi are aspect de fecale.

DEFECAŢIA

Defecaţia este actul reflex realizat de regiunea sigmoido-rectală a colonului ce constă în eliminarea prin anus a materiilor fecale. Orificiul anal este închis prin contracţia a două sfinctere: un sfincter anal *intern*, în structura căruia se află fibre musculare *netede*, şi un sfincter anal *extern*, în structura căruia se află fibre musculare *striate*. Sfincterul intern prezintă un tonus contractil permanent datorită căruia fecalele sunt reţinute în rect.

Sfincterul anal intern primeşte inervaţie *parasimpatică* de la măduva sacrală (segmentele S_2–S_4) prin intermediul nervilor pelvieni şi ruşinoşi interni şi inervaţie *simpatică* de la măduva lombară (segmentele L_2–L_4) prin intermediul nervului hipogastric. La majoritatea speciilor, stimularea parasimpatică determină contracţia peristaltică a colonului descendent, a colonului sigmoid şi a rectului şi relaxează sfincterul anal intern. Stimularea simpatică are efecte opuse: scade peristaltismul colono-rectal şi contractă sfincterul anal intern. Sfincterul anal extern prezintă, de asemenea, un oarecare tonus contractil, dar închiderea anusului este datorată contracţiei permanente a sfincterului intern. Sfincterul anal extern prezintă inervaţie *somatică*.

Scanned with OKEN Scanner

Pătrundrea fecalelor în rect determină relaxarea sfincterului anal intern şi contracţia peristaltică a musculaturii rectului, ceea ce este cunoscut sub numele de **reflexul rectosfincterian**. Acest reflex duce normal la defecaţie, dar la animalele dresate efectul său poate fi blocat prin contracţia *voluntară* a sfincterului anal extern. În general, defecaţia este controlată cortical. Când defecaţia este blocată voluntar, prin contracţia sfincterului anal extern, rectul se relaxează pentru a se acomoda la conţinutul lumenului său, iar sfincterul intern îşi măreşte tonusul.

La om şi, probabil, la câine şi pisică, relaxarea rectului şi contracţia sfincterului intern este asociată cu dispariţia senzaţiei de defecaţie,până când un alt bol fecal pătrunde în rect. Excitanţi psihici cum ar fi frica pot inhiba tonusul sfincterelor anale provocând defecaţie involuntară. Controlul cortical al defecaţiei permite crearea de reflexe condiţionate în legătură cu producerea acestui act fiziologic la anumite ore.

Defecaţia este însoţită la unele animale de activităţi voluntare favorizante. La carnivore, diafragmul şi muşchii abdominali se contractă pentru a creşte presiunea intraabdominală, iar animalul adoptă o postură caracteristică actului defecaţiei.

Frecvenţa defecaţiilor depinde de digestibilitatea hranei ingerate şi de volumul fecalelor, fiind de 5–12 pe zi la cal şi 10–24 pe zi la rumegătoare. Carnivorele hrănite în exclusivitate cu carne defecă o dată la 2–3 zile. Prezenţa celulozei în hrană stimulează peristaltismul intestinal şi creşte frecvenţa defecaţiilor.

SECREŢIILE DIGESTIVE

Digestia poate avea loc doar în mediul apos al secreţiilor digestive salivară, gastrică, pancreatică, hepatică (bila) şi intestinală. Prin conţinutul în enzime, aceste secreţii descompun substanţele nutritive cu structură chimică complexă la compuşi cu structură chimică simplă, susceptibili de a fi absorbiţi.

SECREŢIA SALIVARĂ

Saliva este produsul de secreţie al glandelor salivare pereche *parotide* (poziţionate lângă ureche, în spatele ramurii verticale a mandibulei), *submaxilare* (amplasate în spaţiul intramandibular) şi *sublinguale* (amplasate la baza limbii) la care se adaugă secreţia glandelor *parietale*, situate în peretele cavităţii bucale şi secreţia glandelor *salivare mici* situate în grosimea mucoasei bucale. Glandele salivare mici sunt dificil de distins şi adesea au numeroase canale secretorii care se deschid la suprafaţa mucoasei. Acinii glandelor salivare prezintă două tipuri de celule secretoare: celule *seroase* şi celule *mucoase*. Acinii glandelor parotide ale animalelor adulte (cu excepţia carnivorelor) sunt alcătuiţi în exclusivitate din celule seroase în timp ce acinii glandelor submaxilare şi sublinguale sunt de tip mixt. Celulele seroase elaborează un produs de secreţie fluid, apos, bogat în proteine. Secreţia celulelor mucoase este bogată în mucus şi are o consistenţă vâscoasă. Concentraţia mucusului din secreţiile salivare diferă cu glanda: parotidele secretă o salivă apoasă (seroasă) săracă în mucus, glandele salivare mici secretă o salivă bogată în mucus, iar saliva glandelor submaxilare şi sublinguale este de tip mixt.

Saliva rumegătoarelor provine în egală măsură din secreţia glandelor parotide, submaxilare şi sublinguale, precum şi din secreţia glandelor parietale şi a celor jugale. Glandele jugale produc o salivă seroasă, bogată în substanţe alcaline. La cal, saliva provine în cea mai mare parte din secreţia parotidelor, iar la porc şi carnivore, saliva provine din secreţia glandelor parietale, parotide, submaxilare şi sublinguale. La om, 70% din secreţia salivară provine din submandibulare, 25% din parotide şi 5% din sublinguale.

La animale, saliva poate fi recoltată prin metoda fistulelor acute sau cronice. Pentru a măsura debitul de salivă secretată în legătură cu masticaţia unei cantităţi de furaj se practică fistulă esofagiană, se cântăreşte cantitatea de furaj ingerat şi cea de conţinut eliminat prin fistulă.

Debitul de salivă depinde de specie precum şi de volumul, proprietăţile fizice şi conţinutul în apă al furajelor ingerate. Furajele cu un conţinut ridicat în apă determină secreţia unei cantităţi mai mici de salivă în timpul masticaţiei comparativ cu furajele deshidratate.

Bovinele secretă aproximativ 50–60 L de salivă pe zi, din care cca 16 L reprezintă secreţia bazală. În perioadele de hrănire cu fân, debitul de salivă creşte la 100–190 L/zi. La oaie, debitul de salivă este de aproximativ 6–16 L/zi, cea mai mare parte (3–8 L) provenind din secreţia parotidelor, submaxilarelor

Scanned with OKEN Scanner

revenindu-le doar 370–750 mL, iar sublingualelor circa 200 mL. Glandele parietale ale ovinelor secretă continuu şi produc o cantitate de salivă echivalentă cu a glandelor parotide. Glandele jugale inferioare (seroase), glandele jugale superioare şi cele parietale (mucoase) secretă aşa-numita *salivă reziduală*. La un cal de talie mare, debitul salivar ajunge la aproximativ 8,8 L/oră în timpul furajării cu fân, reducându-se la jumătate în cazul hrănirii cu furaje verzi. Cantitatea de salivă necesară pentru masticarea unui kilogram de fân este de circa 4 litri. La cal, debitul zilnic de salivă este de aproximativ 40 L, majoritatea provenind din glanda parotidă. Porcul are un debit salivar de circa 15 L/zi, jumătate din acesta provenind din parotidă.

Proprietăţile, compoziţia şi rolurile salivei

Saliva este un lichid incolor, inodor, insipid, mai mult (la câine) sau mai puţin (la erbivore) filant, cu o greutate specifică cuprinsă între 1,001 şi 1,009 şi un punct crioscopic cuprins între –0,2 şi –0,4°C. pH-ul salivei umane este neutru sau slab acid la emisie, în timpul conservării crescând uşor datorită eliminării din aceasta a bioxidului de carbon. pH-ul salivei animalelor domestice este totdeauna alcalin, cu valori dependente de specie: 7,32 (7,15–7,47) la porc, 7,56 (7,34–7,80) la câine, 7,56 (7,31–7,80) la cal, 8,2–8,4 la bou (după Kolb, 1973). pH-ul mai alcalin al salivei rumegătoarelor se datorează conţinutului în bicarbonat de sodiu secretat din abundenţă de glandele parotide.

Saliva este produsul de secreţie cel mai bogat în apă din organism, în compoziţia sa intrând *apă* în procent de 99–99,5 şi substanţă uscată 0,5–1%. În alcătuirea substanţei uscate intră substanţe organice, substanţe anorganice şi elemente figurate (leucocite şi celule epiteliale descuamate). Substanţele anorganice sunt reprezentate de *ioni minerali de sodiu*, *clor*, *potasiu*, *calciu*, *fosfat* şi *bicarbonat*, în concentraţii relativ reduse, saliva fiind hipotonă faţă de ser. Calciu legat de bicarbonat formează tartrul dentar sau concreţiuni salivare, în special la cal. Concentraţia în ioni este mai mare în saliva rumegătoarelor comparativ cu a celorlalte animale, saliva de oaie fiind izotonă cu serul. În saliva de oaie, concentraţia de sodiu şi potasiu este apropiată de cea a serului, iar concentraţia de bicarbonat şi fosfat este de 4–14 ori mai mare decât cea a serului (tabelul 6.1).

Tabelul 6.1

Concentraţia în ioni minerali a salivei glandei parotide comparativ cu cea a serului la oaie (Kolb, E. după McDougall, 1974)

Specificare	Na^+	K^+	Ca^{2+}	Mg^{2+}	PO_4^{2+}	Cl^-	CO_2
Saliva glandei parotide	180	10	0,2	0,3	27,0	17	98
Ser	150	9	2,5	1,5	1,6	105	25

În mare majoritate, apa şi electroliţii secretaţi în salivă sunt recuperaţi rapid din saliva deglutită, prin reabsorbţie şi recirculaţie. În condiţii de blocare a acestei reabsorbţii, cum ar fi, de exemplu, obstrucţii ale căilor esofagiene, saliva se scurge în mediul exterior, ceea ce duce la deshidratare rapidă şi acidoză.

Substanţele organice sunt azotate şi neazotate, cele azotate fiind neproteice sau proteice. Substanţele proteice sunt enzimatice sau neenzimatice. Dintre substanţele neazotate amintim *acidul lactic*, iar dintre cele azotate neproteice, *aminoacizii*, *creatinina*, *acidul uric* şi *ureea*. Saliva parotidiană de oaie conţine 9–36 mg/dL azot, din care 65–70% sub formă de uree. Substanţele proteice neenzimatice sunt reprezentate de *mucină*, *globuline* şi diverse *glicoproteine*. Conţinutul în mucus este mai ridicat în saliva glandelor submaxilare şi sublinguale. 80% din populaţia umană conţine în salivă proteinele sistemului de *grup sanguin* OAB, cu importanţă în medicina legală. Dintre proteinele enzimatice digestive sunt prezente *α-amilaza* (în cantităţi importante la om, porc, urs şi gâscă) şi *maltaza*. Saliva animalelor sugare conţine şi *lipază*. Hrănirea câinelui cu furaje bogate în amidon (pâine) determină apariţia în saliva acestuia a unei cantităţi importante de α-amilază. În saliva de om a fost identificată *kalicreina*, o enzimă proteolitică cu rol în formarea de plasmakinine vasodilatatoare locale. Dintre proteinele enzimatice nedigestive este prezent *lizozimul*, cu proprietăţi antibacteriene.

Scanned with OKEN Scanner

Prin conținutul în apă și mucină, saliva contribuie *la formarea și lubrifierea bolului alimentar*. Tot prin conținutul în mucină, saliva realizează lubrifierea mucoasei buco-faringo-esofagiene *facilitând deglutiția*. Apa salivară dizolvă substanțele alimentare, ceea ce *determină excitarea receptorilor* gustativi și contribuie la reglarea secreției de salivă. Prin enzimele conținute, saliva *declanșează digestia* unor substraturi alimentare: amidon și, la sugari, lipidele din lapte. Enzimele digestive din salivă își continuă efectul în stomacul proximal. Slaba activitate contractilă a stomacului proximal întârzie scăderea pH-ului conținutului gastric protejând activitatea enzimelor salivare. Prin lubrifierea mucoasei buco-faringiene, saliva contribuie la realizarea *fonației*. Prin afluența permanentă, saliva contribuie la *igienizarea* gurii. La speciile de animale lipsite de glande sudoripare, prin evaporarea apei de pe suprafața mucoasei bucale și linguale, saliva contribuie la *termoliză*. Ionii de clor din compoziția salivei au rol în *activarea diastazelor* salivare.

Funcția *antibacteriană* a salivei este realizată de lizozimul și anticorpii pe care aceasta îi conține. Deși hrana conține o largă populație bacteriană, saliva contribuie la controlul acțiunii acestor bacterii, animalele lipsite de glande salivare fiind susceptibile la grave infecții bucale. În sfârșit, saliva constituie o cale de *eliminare* a unor substanțe toxice și a unor virusuri, cum ar fi cel al turbării.

Particularități ale salivei rumegătoarelor

Saliva rumegătoarelor este izotonă cu plasma, are o concentrație de bicarbonat și fosfat mai ridicată decât a serului sanguin și un pH mai alcalin decât cel al salivei altor specii. O vacă adultă poate secreta aproximativ 100–200 litri de salivă pe zi, un volum aproximativ echivalent cu volumul lichidului extracelular. Rumegătoarele elimină prin salivă cantități importante de uree care ajunsă în lichidul ruminal este utilizată în sinteza de proteină bacteriană. Concentrația ridicată de fosfați și carbonați conferă salivei de rumegătoare proprietăți tampon, necesare pentru neutralizarea acidității conținutului ruminal.

Mecanismul secreției de salivă

Acinii glandelor salivare secretă o **salivă inițială** care conține, dizolvați în apă, ioni de sodiu, potasiu și bicarbonat în concentrații izotonice cu plasma. Ionul bicarbonat provine din metabolismul celulei acinare, iar ceilalți ioni provin prin difuziune din plasmă. Enzimele și mucusul sunt secretate tot de celulele ce delimitează acinii. Pe măsură ce secreția străbate canalele colectoare, compoziția sa suportă o serie de modificări cantitative și calitative, cu absorbția activă a sodiului și a altor ioni și excreția activă a potasiului. **Saliva finală** este *hipotonă*, având o concentrație de sodiu mai scăzută și o concentrație de potasiu mai mare decât a plasmei. Epiteliul canalelor colectoare absoarbe electroliți, în special sodiu și clor, printr-un mecanism similar cu cel al absorbției din tubii contorți renali. Schimburile ionice sunt favorizate de circulația sanguină în contracurent, printr-un veritabil sistem port. În cazul unei secreții intense, saliva este mai concentrată datorită unui timp mai redus pentru absorbția ionilor componenți.

Inervația glandelor salivare

Glandele salivare posedă inervație motorie dublă: parasimpatică și simpatică (fig. 6.12). Fibrele simpatice preganglionare își au originea în neuroni din cordoanele laterale ale măduvei spinării cervicodorsale. Ele părăsesc canalul rahidian prin rădăcinile ventrale ale primelor perechi de nervi toracici ($D_1 - D_2$) și se orientează spre ganglionul cervical superior în care fac sinapsă. Fibrele postganglionare se termină în glandele salivare. Fibrele parasimpatice preganglionare aferente parotidei își au originea în neuronii *nucleului salivar posterior* din bulb, părăsesc trunchiul cerebral prin nervul glosofaringian și se termină în ganglionul otic. Din neuronii ganglionului otic pleacă fibrele postganglionare ce se termină în glanda parotidă. Fibrele preganglionare aferente glandelor submaxilară și sublinguală își au originea în neuronii *nucleului salivar anterior* din punte, părăsesc trunchiul cerebral prin nervul facial, urmăresc nervul coarda timpanului în direcția nervului lingual și se termină în ganglionul sublingual (la vacă, acest ganglion nu este decelabil macroscopic). Nucleii salivari primesc excitații de la receptorii mucoasei bucolabiale pe calea fibrelor aferente atașate ramurilor senzitive ale nervilor glosofaringian, trigemen și vag. Centrii salivari sunt conexați și cu cortexul cerebral. Pe plan funcțional, cele două sisteme de inervație, simpatic și

Scanned with OKEN Scanner

parasimpatic, se completează. Astfel, excitarea parasimpaticului determină secreţia unei salive fluide, apoase, abundente cantitativ, sărace în substanţă uscată. Excitarea simpaticului determină secreţia unei cantităţi mici de salivă mucoasă, filantă, urmată de regulă de o uşoară vasoconstricţie glandulară şi sistarea secreţiei[4]. Asupra parotidei, simpaticul nu are efect (Kolb, 1974).

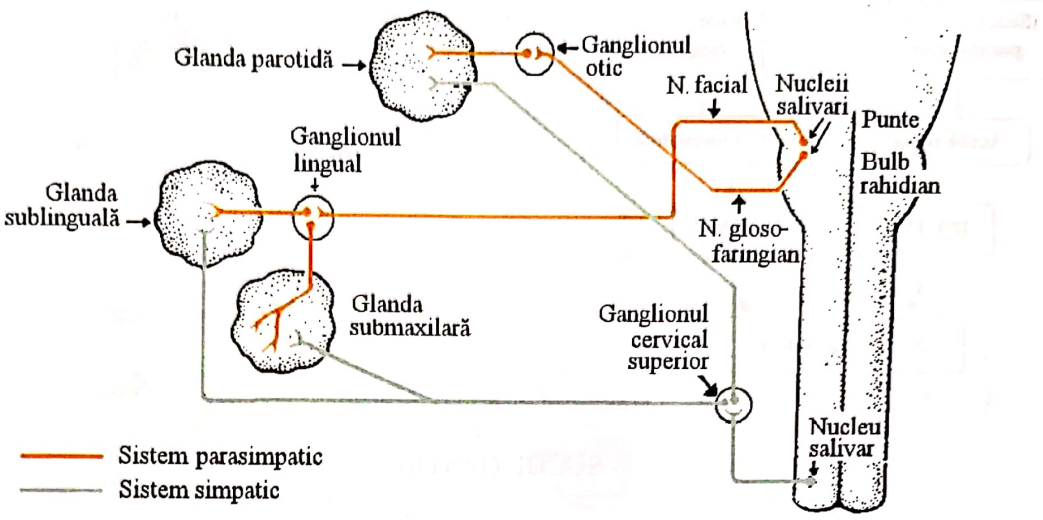


Figura 6.12. Inervaţia glandelor salivare la câine: toate cele trei glande salivate beneficiază de inervaţie dublă, simpatică şi parasimpatică. Centrii nervoşi parasimpatici sunt amplasaţi în bulb şi punte, iar centrii nervoşi simpatici sunt amplasaţi în măduva cervicală (după Kolb, E., *Physiologie des animaux domestiques*, 1973, modificat).

Reglarea secreţiei de salivă

Secreţia de salivă poate fi stimulată pe cale reflexă necondiţionată şi pe cale reflexă condiţionată. Secreţia reflex-necondiţionată este declanşată prin excitarea mecanică a receptorilor tactili sau chimică a receptorilor gustativi din epiteliile bucal şi lingual. Secreţia condiţionată are la bază stimuli psihici elaboraţi natural sau experimental. În reglarea secreţiei de salivă intervin ambele componente vegetative: *parasimpaticul* şi *simpaticul*.

Mişcarea maxilarelor în timpul masticaţiei, mobilizarea diferitelor obiecte străine necomestibile în cavitatea bucală, contactul mucoasei bucolinguale cu substanţe pulverulente insipide sau cu substanţe sapide, cu substanţe acide sau amare sau stimuli psihici acţionează pe cale reflexă asupra nucleilor salivari *parasimpatici*. Terminaţiile nervoase parasimpatice eliberează acetilcolină şi VIP care induc vasodilataţia vaselor sanguine şi a ductelor salivare determinând secreţia de salivă. Terminaţiile nervoase parasimpatice stimulează în plus sinteza şi secreţia de amilază (ptialină) şi mucus. Acetilcolina stimulează secreţia de HCO_3^- şi K^+, pe de o parte, iar pe de altă parte absorbţia Na^+ şi a Cl^- din celulele ductelor salivare. Acetilcolina îşi exercită efectele prin intermediul mesagerilor secundari inozitol trifosfat (IP3) şi diacilglicerol (DAG) (fig. 6.13), iar VIP acţionează via cAMP (Ogle şi Castoff, 1996).

Simpaticul stimulează glandele salivare prin eliberarea de noradrenalină. Efectul este, însă, de scurtă durată, fiind urmat de constricţia vaselor salivare şi a celulelor mioepiteliale din jurul canalelor salivare, efectul final fiind de inhibare a secreţiei de salivă. Stimulii simpatici sunt reprezentaţi de stări de stres, cum ar fi vorbitul în public. Noradrenalina acţionează prin intermediul cAMP ca mesager secundar.

Secreţia salivară este controlată numai prin mecanisme nervoase, glandele salivare fiind lipsite de control umoral, deşi unii hormoni pot influenţa funcţionarea acestora.

---

[4]. Pentru a explica producerea de salivă de calităţi diferite, în funcţie de vegetativul excitat, simpatic sau parasimpatic, Heidenheim a emis ipoteza conform căreia fiecare celulă glandulară prezintă inervaţie dublă, excitosecretorie şi trofică. Fibrele excitosecretorii predomină în nervii parasimpatici; ele favorizează trecerea apei şi a sărurilor solubile din spaţiile periacinoase în lumenul glandular modificând permeabilitatea celulei. Fibrele trofice sunt mai numeroase în nervii simpatici şi ar fi responsabile de modificarea metabolismului celulei secretoare. Există şi alte teorii (Barkin) conform cărora fiecare celulă beneficiază doar de un tip de inervaţie, compoziţia salivei depinzând de celulele antrenate în activitatea secretoare în momentul excitaţiei (Kolb, 1973).

Scanned with OKEN Scanner

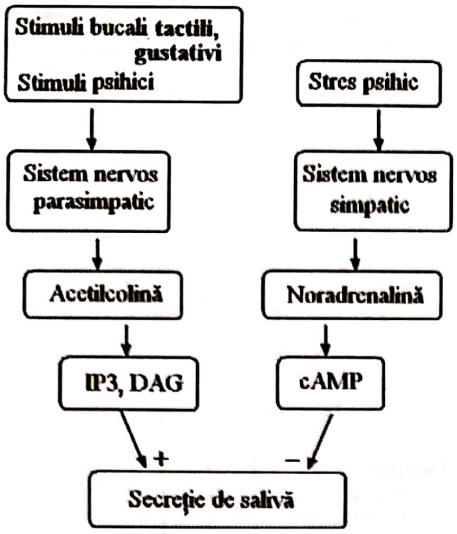


Figura 6.13. Reglarea secreţiei de salivă prin mecanism nervos dublu: parasimpatic şi simpatic. Ingestia de hrană, stimulii psihici influenţează secreţia de salivă în special pe calea sistemului nervos vegetativ parasimpatic, cu efect stimulator. Acţiunea simpaticului este determinantă în condiţii de stres psihic, fiind în final inhibată prin contracţia vaselor sanguine salivare şi a celulelor mioepiteliale din jurul canalelor salivare (Ogle şi Castoff, *Gastrointestinal physiology*, in *Essentiels of human physiology*, 1996)

SUCUL GASTRIC

Mucoasa gastrică

Stomacul este porţiunea de tub digestiv cuprins între esofag şi intestin, în care furajele deglutite sunt depozitate pentru o perioadă de timp variabilă. Stomacul poate fi simplu sau compus. **Stomacul simplu** este o dilataţie a tubului digestiv al cărei perete intern este căptuşit de o mucoasă glandulară. Acest tip de stomac se întâlneşte la câine şi pisică. **Stomacul compus** este tot o dilataţie a tubului digestiv dar mucoasa acestuia prezintă *o zonă glandulară* şi *o zonă neglandulară* (de tip malpighian), ce constituie prestomacul sau prestomacurile. Acest tip de stomac se întâlneşte la omnivore şi erbivore. Cavitatea gastrică poate fi simplă (stomac unicavitar, la cal, porc, iepure, cobai, şobolan, şoarece, hamster) sau compartimentată (stomac pluricavitar, la rumegătoare: vacă, oaie, capră, ren, cămilă, lamă, muflon, căprioară, antilopă, girafă).

Rolul zonei neglandulare a mucoasei stomacale nu este suficient precizat. Această zonă ar avea rol în asigurarea mediului necesar desfăşurării unor procese fermentative *rumen-like*. Mai ales că în această zonă activitatea motorie a stomacului evită contactul ingestei cu secreţia zonei glandulare, puternic acidă. Zona glandulară a mucoasei gastrice este divizată în trei regiuni: *cardială*, *parietală* (sau *fundică*) şi *pilorică*. Aceste zone conţin glande cu structură similară dar cu compoziţii şi proprietăţi diferite ale secreţiilor. Repartizarea diferitelor tipuri de mucoasă gastrică diferă cu specia (fig. 6.14). La cal, mucoasa cardială formează doar o bandă îngustă între mucoasa esofagiană şi cea fundică, fiind mai dezvoltată mucoasa fundică şi cea antrală. La porc, mucoasa cardială acoperă o porţiune substanţială a stomacului proximal.

Epiteliul mucoasei glandulare a stomacului prezintă numeroase *invaginaţii*, *pori* sau *faveole*. Deschiderea acestor invaginaţii la suprafaţa mucoasei poate fi observată cu ajutorul unei lupe. La baza fiecărei faveole există un *istm* în care se deschid mai multe glande gastrice. Epiteliul majorităţii mucoasei gastrice, ca şi cel al faveolelor, prezintă în structura sa numeroase celule mucoase de suprafaţă. Aceste celule sunt stimulate de iritaţiile mecanice şi chimice, precum şi de parasimpatic. Ele secretă un mucus vâscos şi foarte alcalin. *Mucusul gastric* diferă de mucusul celulelor caliciforme prin aceea că este insolubil în apă şi nu este coagulabil sub acţiunea acidului acetic. De asemenea, mucusul gastric nu se colorează cu hematoxilină, mucicarmin sau alţi coloranţi de mucus caliciform. Celulele mucoase împreună cu mucusul secretat au importanţă în protejarea epiteliului stomacal (şi duodenal) împotriva pH-ului acid şi a activităţii mecanice desfăşurate în lumen. Dereglarea activităţii secretorii a celulelor mucoase are drept consecinţă erodarea mucoasei gastrice cu apariţia **ulcerului**. Aspirina, infecţii virale şi bacteriene determină distrugerea stratului de mucus protector.

Scanned with OKEN Scanner

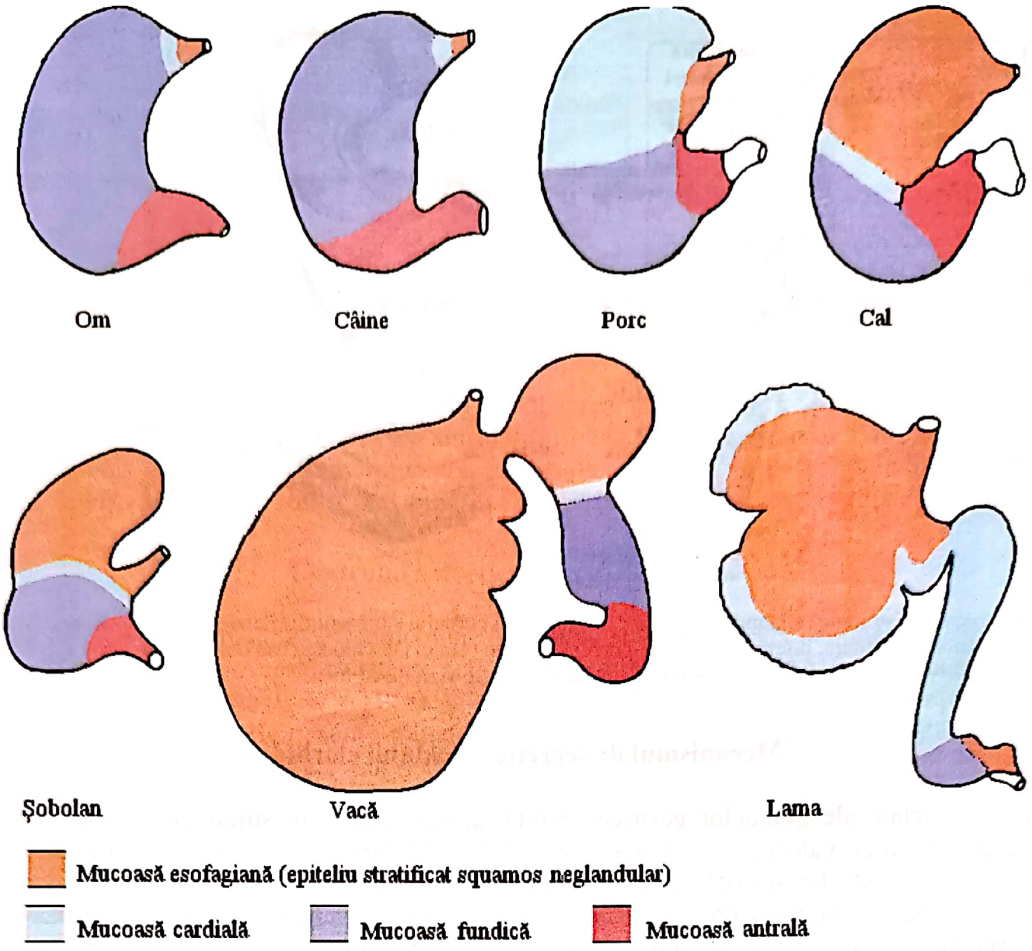


Figura 6.14. Repartizarea diferitelor tipuri de mucoasă gastrică la om şi la unele specii de animale (după Swenson, M.J., Reece, W.O., *Dukes' Physiology of domestic animals*. 11th Ed., Cornell University Press, Ithaca, 1993, modificat).

Glandele gastrice conţin celule *bordante* (*parietale* sau *oxintice*), celule *intermediare* şi celule *principale* (fig. 6.15). Celule **bordante** sunt aglomerate în zona proximală (gâtul) glandei. Ele secretă *acid clorhidric* şi factorul intrinsec necesar absorbţiei vitaminei B_{12}. Printre celulele bordante ale gâtului glandelor gastrice sunt distribuite rare celule **intermediare** secretoare de *mucus*. Mucusul secretat de aceste celule este mai puţin vâscos decât cel secretat de celulele mucoase de suprafaţă. Celulele mucoase din structura glandelor gastrice au şi rol de celule **generatoare**: sunt singurele celule din epiteliul gastric care se divid. Celulele nou-formate migrează în ambele direcţii: în profunzimea glandei sau spre faveole şi suprafaţa mucoasei. Pe măsură ce migrează, ele se diferenţiază în oricare dintre tipurile de celule mature din structura epiteliului de suprafaţă sau al glandelor. La baza glandelor gastrice există cel de-al treilea tip de celule, celulele **principale**, secretoare de *zimogeni*.

Glandele zonei *fundice* sunt mai puţin ramificate şi prezintă în structura lor numeroase celule principale, celule bordante şi puţine celule intermediare situate la colul glandei. Glandele zonei *cardiale* şi *pilorice* sunt asemănătoare structural cu cele ale zonei fundice, diferind însă prin tipul predominant de celule. Glandele zonei cardiale sunt foarte ramificate, scurte şi au în structura lor doar celule secretoare de mucus. Ele secretă numai un mucus cu proprietăţi alcaline servind probabil la protejarea zonei esofagiene adiacente de acţiunea corozivă a secreţiilor acide ale stomacului. Glandele zonei pilorice sunt mai scurte, mai contorsionate şi prezintă în structura lor celule secretoare de mucus, celule G secretoare de gastrină şi rare celule secretoare de pepsinogen.

Scanned with OKEN Scanner

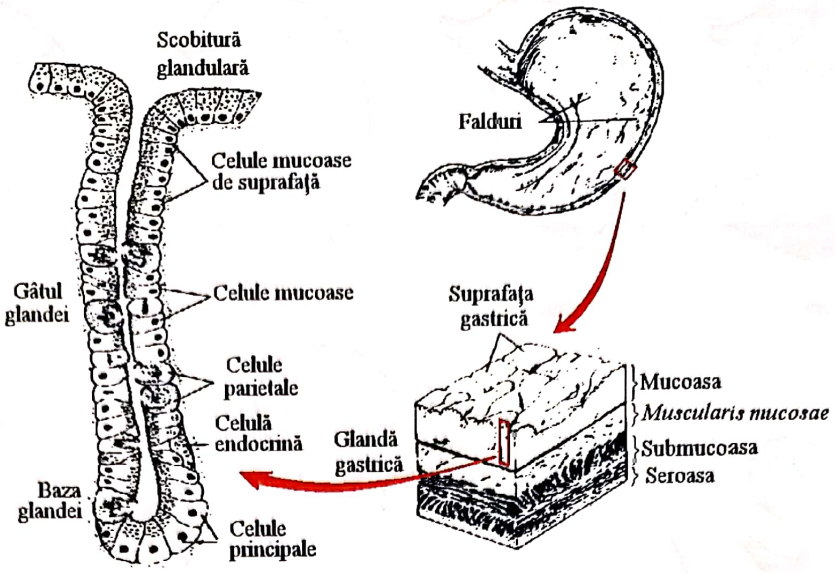


Figura 6.15. Structura histologică a glandelor gastrice din regiunea corpului stomacului. Glandele gastrice din celelalte regiuni ale stomacului au structură similară, diferând prin tipul predominant de celule. Deschiderea canalului glandular la suprafața mucoasei (scobitura glandulară) este vizibilă cu lupa.

Mecanismul de secreție a acidului clorhidric

Celulele parietale ale glandelor gastrice secretă, atunci când sunt stimulate, o soluție acidă a cărei concentrație poate atinge valori de până la 160 mmoli/L acid clorhidric la omnivore. pH-ul acestei soluții poate atinge valoarea 0,8. La această valoare, concentrația H^+ este de aproximativ trei milioane de ori mai mare decât în sângele arterial. Pentru realizarea acestei concentrații, consumul de energie se cifrează la 1 500 cal/L suc gastric secretat (Guyton, 1997). Celulele parietale ale glandelor gastrice secretă ambii ioni ai acidului clorhidric: H^+ şi Cl^-. Mecanismele de secreție pentru cei doi ioni sunt, însă, diferite.

Ionul de hidrogen este secretat prin intermediul unei pompe H^+,K^+-ATP-azice (adenozintrifosfataza) localizate la suprafața luminală a celulei parietale. Această pompă enzimatică schimbă ionii de hidrogen cu ionii de potasiu, pompând în celulă câte un ion de potasiu pentru fiecare ion de hidrogen secretat în lumenul glandei. În procesul de schimb ionic, o moleculă de ATP este hidrolizată cu formarea de ADP, fosfat şi eliberarea de energie. Cationii de potasiu care se acumulează în celulă difuzează înapoi în lumen combinați cu anionii de clor. Aceasta permite reciclarea K^+ pe măsura pompării lor în celulă la schimb cu H^+. Mici cantități de Cl^- trec în lumenul canalicular legați de Na^+, care apoi redifuzează în celulă. Apa ajunge în lumenul canalicular prin osmoză. Rezultatul final este secreția netă de HCl şi cantități reduse de KCl şi NaCl.

Ionii de hidrogen provin din disocierea intracelulară a acidului carbonic[5], rezultând câte un ion de hidrogen (H^+) pentru un ion de bicarbonat (HCO_3^-, fig. 6.16). Acidul carbonic este sintetizat în celula parietală din CO_2 şi H_2O sub controlul *anhidrazei carbonice* existente în concentrații ridicate în mucoasa gastrică. Pe măsură ce cationii de hidrogen sunt secretați, anionii de bicarbonat se acumulează în celulă. Pentru a contrabalansa această acumulare, anionii bicarbonat sunt eliminați din celulă la schimb cu anionii de clor prin polul bazolateral al celulei. În acest fel este pus la dispoziția celulei clorul necesar secreției în lumen, iar bicarbonatul este eliminat în sânge. În timpul perioadelor de intensă secreție a acidului clorhidric, cantități mari de bicarbonat sunt eliberate în sânge, ducând la alcalinizarea acestuia, ceea ce este cunoscut sub numele de „maree alcalină" (Cunningham, 1992). Această „maree alcalină" este asociată cu faza de digestie a activității intestinului. Alcalinizarea digestivă a sângelui dispare pe măsură ce bicarbonatul din sânge este consumat, prin intermediul secreției de suc pancreatic, pentru neutralizarea secrețiilor gastrice acide ajunse în duoden. Astfel, sinteza de acid clorhidric duce în final doar la mici schimbări de pH sanguin. În situații patologice, în care secrețiile gastrice nu mai ajung în intestin sau sunt eliminate prin vomă, pH-ul sângelui poate atinge valori mari, foarte periculoase.

[5] Există teorii (Hollander, citat de Hăulică, Davies citat de Kolb) ce susțin proveniența ionului de hidrogen din disocierea apei. Bicarbonatul ar rezulta din combinarea OH^- cu CO_2.

Scanned with OKEN Scanner

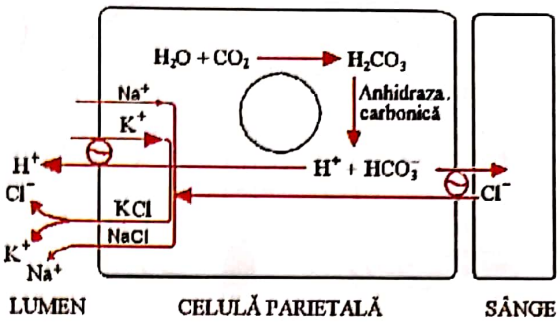


Figura 6.16. Mişcarea electroliţilor în sinteza gastrică de acid clorhidric. Producţia de ioni de hidrogen şi bicarbonat este stimulată de anhidraza carbonică a cărei activitate este foarte intensă în mucoasa gastrică.

Rolurile acidului clorhidric constau în catalizarea transformării pepsinogenului în pepsină, distrugerea microorganismelor din hrană (rol antiseptic), blocarea proceselor de putrefacţie şi fermentaţie gastrică prin acţiunea bactericidă, denaturarea proteinelor din hrana ingerată, pregătindu-le pentru digestie, reducerea Fe^{3+} la Fe^{2+} absorbabil, stimularea eliberării de secretină, inhibarea secreţiei de gastrină.

Controlul secreţiei de acid clorhidric

Secreţia de HCl este stimulată de acetilcolină, histamină şi gastrină, care acţionează asupra receptorilor specifici ai celulelor parietale. Aceste substanţe acţionează prin intermediul cAMP ca mesager secundar. Ele cresc numărul de molecule de H^+K^+ATPază şi canale de Cl^-, stimulând astfel secreţia de H^+ şi Cl^-. Antagonişti ai secreţiei de HCl sunt somatostatinul, secretina, factorul de creştere epidermic şi prostaglandinele, care acţionează direct asupra celulelor parietale.

Secreţia gastrică de enzime

Pepsina este secretată de celulele principale ale glandelor gastrice sub formă inactivă. Au fost descoperite numeroase enzime pepsin-like secretate de celulele principale. Toate sunt sintetizate sub formă de proenzime inactive numite pepsinogeni. Pepsinogenii sunt stocaţi în citoplasma celulelor principale sub formă de granulaţii până la eliberarea lor în lumenul glandelor gastrice. După secreţie, pepsinogenii sunt expuşi contactului cu conţinutul gastric acid, ceea ce duce la clivajul moleculei de pepsinogen în pepsina activă şi un rest peptidic fără rol fiziologic.

Enzimele digestive sintetizate şi stocate sub formă de proenzime şi activate în lumenul tractului digestiv sunt cunoscute sub denumirea generală de **zimogeni**. Este necesară această formă de sinteză şi depozitare a zimogenilor deoarece enzimele active pot digera şi distruge celulele care le-au sintetizat. Activarea biochimică a pepsinogenului este efectuată prin două mecanisme, ambele dependente de pH: sub acţiunea acidului clorhidric şi autocatalitic, de către pepsină, la pH sub 5. În condiţii fiziologice, activarea este declanşată de către acidul clorhidric şi întreţinută prin ambele mecanisme.

Compoziţia şi proprietăţile sucului gastric

Sucul gastric este produsul de secreţie al glandelor gastrice, net diferit de conţinutul gastric al unui stomac gol, care este un amestec de suc gastric, mucus, salivă şi eventual conţinut intestinal refulat. Prelevările prin tubaj buco-esofago-gastric nu permit obţinerea unui suc gastric pur ci numai a conţinutului gastric. O metodă de recoltare a sucului gastric pur, denumită *metoda prânzului fictiv* (fig. 6.17), a fost pusă la punct de I.P. Pavlov[6]. Metoda prânzului fictiv de recoltare a sucului gastric presupune o fistulă dublă,

[6] *Ivan Petrovici Pavlov* (1849–1936), fiziolog rus, premiat Nobel în 1904 pentru rezultatele cercetărilor sale în domeniul fiziologiei sistemului nervos. Renumele lui Pavlov este legat mai mult de descrierea procesului de condiţionare clasică.

Pavlov s-a născut în Riazan, Rusia. Şi-a început studiile superioare ca seminarist, apoi a renunţat şi s-a înscris la Universitatea din Petersburg, pentru a studia ştiinţe naturale. A obţinut titlul de doctor în 1879.

Spre deosebire de alţi oameni de ştiinţă pre-revoluţionari, Pavlov a fost respectat de guvernul sovietic şi i s-a permis să îşi continue cercetările până la o vârstă înaintată. Pavlov nu avea o atitudine favorabilă faţă de marxism, dar ca laureat al Premiului Nobel era văzut ca un atu politic important şi era puternic susţinut. Pavlov a scris mai multe scrisori guvernului sovietic criticând persecuţiile în masă şi cerând rejudecarea unor cazuri ale unor oameni pe care îi cunoştea personal.

Scanned with OKEN Scanner

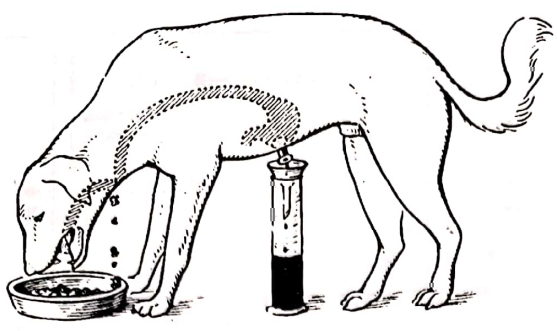


Figura 6.17. Fistulă dublă, esofagiană şi gastrică, pentru studiul mecanismelor de secreţie a sucului gastric prin metoda prânzului fictiv. Hrana ingerată nu ajunge în stomac, permiţând recoltarea unui suc gastric relativ „curat".

esofagiană şi gastrică. Alimentele deglutite nu ajung în stomac, ci cad în exterior prin fistula esofagiană. Metoda de recoltare a sucului gastric pur secretat în condiţiile fiziologice a fost pusă la punct tot de către Pavlov, în cadrul experienţelor sale de cercetare a fiziologiei scoarţei cerebrale. Aceasta este denumită *metoda micului stomac* şi constă în principiu în crearea unei pungi gastrice care păstrează legăturile vasculare şi nervoase cu restul organismului permiţând hrănirea normală a animalului (fig. 6.18).

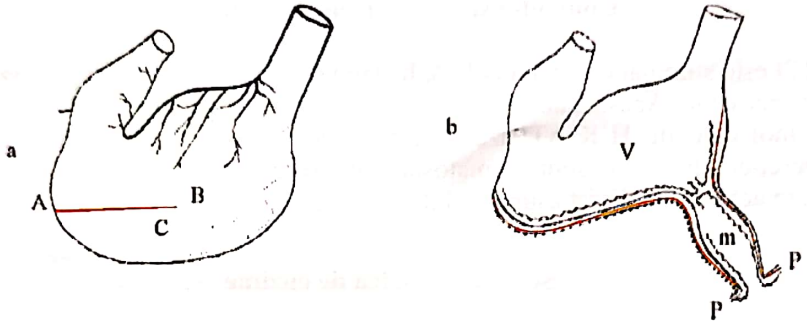


Figura 6.18. Modelul chirurgical al micului stomac (după Pavlov, I.P.): a – separarea pungii stomacale; AB – traseul inciziei; C – porţiunea destinată formării micului stomac; b – micul şi marele stomac suturate. V – cavitatea gastrică, a marelui stomac; m – cavitatea micului stomac; P – peretele abdominal.

Sucul gastric pur este un lichid incolor, transparent, relativ izotonic cu plasma, cu pH foarte acid şi greutate specifică cuprinsă între 1,002 şi 1,006. Cantitatea de suc gastric produs în timpul digestiei depinde de natura hranei ingerate. La câine, un prânz fictiv determină secreţia unei cantităţi de un litru suc gastric în timp de trei ore. La om, stomacul secretă aproximativ 1,5 litri de suc gastric pe zi, iar la cal, până la 30 L/zi. În compoziţia sucului gastric intră în cea mai mare parte *apă* în proporţie de 99%, restul fiind reprezentat de *diferiţi ioni de sodiu*, *potasiu*, *calciu*, *fosfat*, *carbonat*, *acid clorhidric* şi *substanţe organice*. Substanţele organice sunt reprezentate de *enzime*, *mucus* şi *factorul intrinsec*. Sucul gastric conţine şi cantităţi reduse de *acid lactic*, *butiric* şi *carbonic* ce contribuie alături de acidul clorhidric la realizarea pH-ului puternic acid.

Enzimele sucului gastric sunt reprezentate de *pepsină* şi *catepsină*; la animalele sugare adăugându-se *labfermentul* şi *lipaza*. *Pepsina* este o endopeptidază ce atacă hidrolitic o gamă largă de proteine, cu excepţia protaminelor, pH-ul optim de activitate fiind cuprins între 1,5–3. Pepsina hidrolizează legăturile peptidice ale aminoacizilor aromatici (fenilalanina şi tirozina) şi ale aminoacizilor carboxilici (asparagină şi glutamină), în anumite situaţii[7] numai după denaturarea substratului. La animalele adulte, pepsina este cea care coagulează laptele, suplinind labfermentul, care nu este activ sub pH 5. *Labfermentul* sau chimozina coagulează laptele (transformând cazeina în cazeinat ce se combină cu ionii de calciu formând cazeinatul de calciu insolubil) şi acţionează la un pH optim cuprins între 5 şi 6. *Lipaza gastrică* este mai activă la animalele sugare la care are rolul de a hidroliza o parte din grăsimile emulsionate ale laptelui ingerat. *Catepsina* (o fracţie pepsinică) este o endopeptidază cu pH optim de activitate situat între 3 şi 6. Catepsina participă la digestia proteinelor la animalele sugare, la care sucul gastric are un pH slab acid, pH la care pepsina nu este activă.

Mucusul gastric are o mare afinitate de combinare cu acizii gastrici protejând astfel mucoasa împotriva acţiunii caustice a acestora. Mucusul gastric atenuează şi acţiunea caustică a alcoolului etilic, ce prin

[7] Dacă legătura peptidică sensibilă la atacul pepsinei se află în profunzimea proteinei native sau la suprafaţa acesteia, dar corespunde unui segment peptidic relativ rigid ce nu se potriveşte situsului activ al enzimei, hidroliza acestei legături nu poate fi efectuată fără denaturarea proteinei.

Scanned with OKEN Scanner

prezența sa în stomac declanșează o puternică producție de mucus. Secreția de mucus gastric este independentă de cea de enzime sau apă.

Factorul intrinsec, o mucoproteină secretată de celule din glandele fundice, are rol în absorbția vitaminei B_{12}, *factorul extrinsec*. În gastrite, factorul intrinsec nu se mai sintetizează, ducând la anemie prin lipsa absorbției vitaminei B_{12}.

Acidul clorhidric are o concentrație de 0,7–1,4 g/L sub formă liberă și 1 g/L sub formă combinată cu proteine alimentare, proteine din salivă și mucus. Concentrația acidului clorhidric liber din sucul gastric diferă cu specia: 0,5–0,6% la câine, 0,3–0,5% la porc, 0,2% la cal, 0,4–0,6% la om. pH-ul sucului gastric este în consecință foarte scăzut: 0,8–0,9 la câine, 1–2 la porc și slab acid în stomacul glandular al rumegătoarelor: 1,9–5,5 la oaie, 2–4 la vacă.

Reglarea secreției de suc gastric

Sucul gastric este secretat continuu, în fazele digestivă și interdigestivă ale activității tractului gastrointestinal, debitul din faza interdigestivă (bazal) reprezentând aproximativ 5–10% din cel al fazei digestive. Reglarea și adaptarea secreției gastrice la cerințele digestiei se face prin *mecanisme nervoase* și *umorale*. Localizarea diversă a receptorilor ce intervin în secreția de suc gastric permite definirea a trei faze de secreție: *faza cefalică*, *faza gastrică* și *faza intestinală*, fiecare dintre ele cu o componentă umorală și o componentă nervoasă, cele două componente având pondere diferită în cadrul fiecărei faze.

Faza cefalică

Excitarea receptorilor și a chemoreceptorilor din mucoasa bucală determină secreția de suc gastric. Vederea, mirosul, auzul zgomotelor specifice, apropierea orelor de prânz sau alte acțiuni legate de hrănire provoacă, de asemenea, secreția de suc gastric. În ambele situații, stimulii au origine cefalică (provin din zona capului), ajung la nucleul de origine a nervului vag și determină secreția de suc gastric prin fibre motorii vagale. Stimularea secreției gastrice de către stimulii cefalici constituie *faza cefalică* de secreție gastrică (fig. 6.19). La un câine pregătit după metoda prânzului fictiv glandele gastrice încep să secrete imediat după prehensiunea hranei, înainte ca hrana să ajungă în stomac, secreția durând aproximativ 3 ore. Vagotomia bilaterală suprimă secreția de suc gastric.

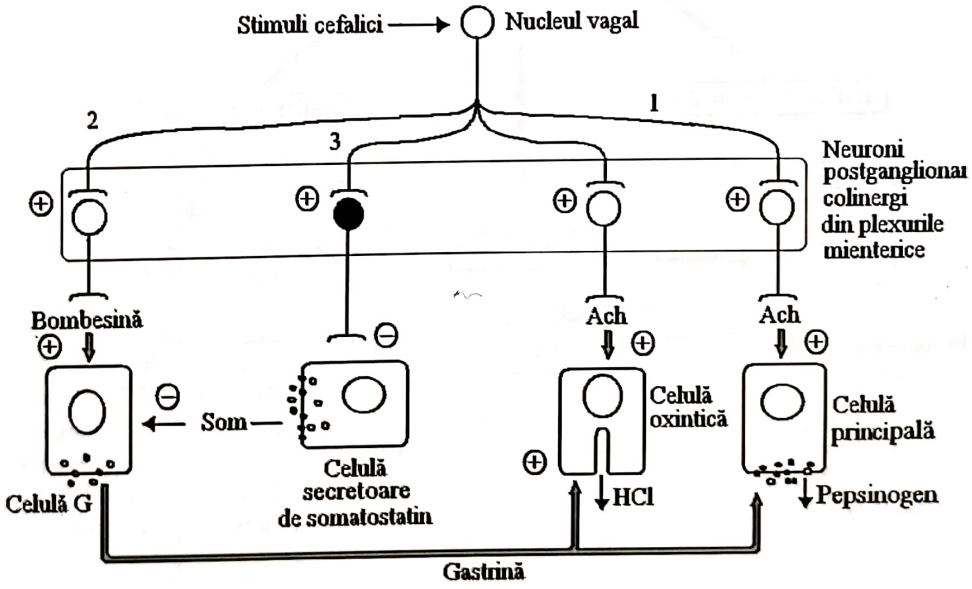


Figura 6.19. Faza cefalică a secreției de acid clorhidric și enzime gastrice, mediată de nervul vag. Stimularea vagală implică trei mecanisme prin care este stimulată direct sau indirect secreția de acid clorhidric și enzime: 1) fibrele eferente vagale inervează neuroni postganglionari colinergici care stimulează direct celule oxintice (parietale) determinând secreția de HCl; 2) fibrele eferente vagale fac sinapsă cu neuroni enterici secretori de bombezină, mediatorul chimic probabil care stimulează eliberarea gastrinei de către celulele G. Gastrina ajunge la celulele oxintice pe cale sanguină; 3) fibre eferente vagale inervează neuroni inhibitori ai celulelor secretoare de somatostatin. Astfel, este inhibată secreția de somatostatin (după Swenson, M.J. și Reece, W.O., (1993) *Dukes' Physiology of domestic animals*. 11th Ed., Cornell University Press, Ithaca, modificat).

Scanned with OKEN Scanner

Faza cefalică conține și o *componentă umorală* (prânzul fictiv determină un puternic răspuns al micului stomac Heidenheim denervat vagal): prin gastrina, a cărei secreție este mediată vagal.

Gastrina trece în circulația sanguină și ajunge la celulele parietale, care posedă pe suprafața lor receptori pentru gastrină și receptori pentru acetilcolină. Acțiunea combinată a gastrinei și acetilcolinei asupra celulelor parietale duce la o secreție abundentă de acid clorhidric. Hrana acționează și ca tampon al pH-ului stomacal. Aceast efect tampon înlătură efectul inhibitor al conținutului gastric acid asupra celulelor G, cu stimularea secreției de gastrină, ceea ce duce la intensificarea producerii de acid clorhidric de către celulele parietale.

Reglarea secreției de gastrină se face printr-un *mecanism feedback negativ*: când pH-ul conținutului gastric scade la aproximativ 2, secreția de gastrină este diminuată, iar la pH 1, secreția de gastrină este complet blocată. Astfel, stimularea celulelor parietale de către gastrină încetează, iar secreția de acid clorhidric este blocată.

Faza gastrică

Hrana ajunsă în stomac inițiază cea de a doua fază a secreției gastrice, **faza gastrică**. Faza gastrică are o componentă nervos-necondiționată și o componentă umorală. Această fază este declanșată de pătrunderea și prezența hranei în stomac. Sucul gastric secretat în această fază este puternic acid și bogat în enzime. Excitarea receptorilor gastrici prin tensionarea peretelui gastric determină apariția impulsurilor în terminațiile senzitive vagale (fig. 6.20). Aceste excitații ajung pe calea nervului vag la centrul cardio-pneumo-enteric bulbar de unde pleacă impulsuri eferente la glandele gastrice secretoare. Distensia gastrică potențează efectul stimulilor chimici asupra celulelor secretoare gastrice. Componenta umorală este în continuare redusă ca pondere în faza gastrică. Celulele G eliberează gastrină ca răspuns la acțiunea excitatoare a vagului și a sistemului nervos intrinsec gastro-duodenal, dar și ca răspuns la acțiunea directă a pH-lui intragastric ridicat sau la contactul cu proteine și aminoacizi din hrană. Catecolaminele circulante stimulează, de asemenea, secreția de gastrină.

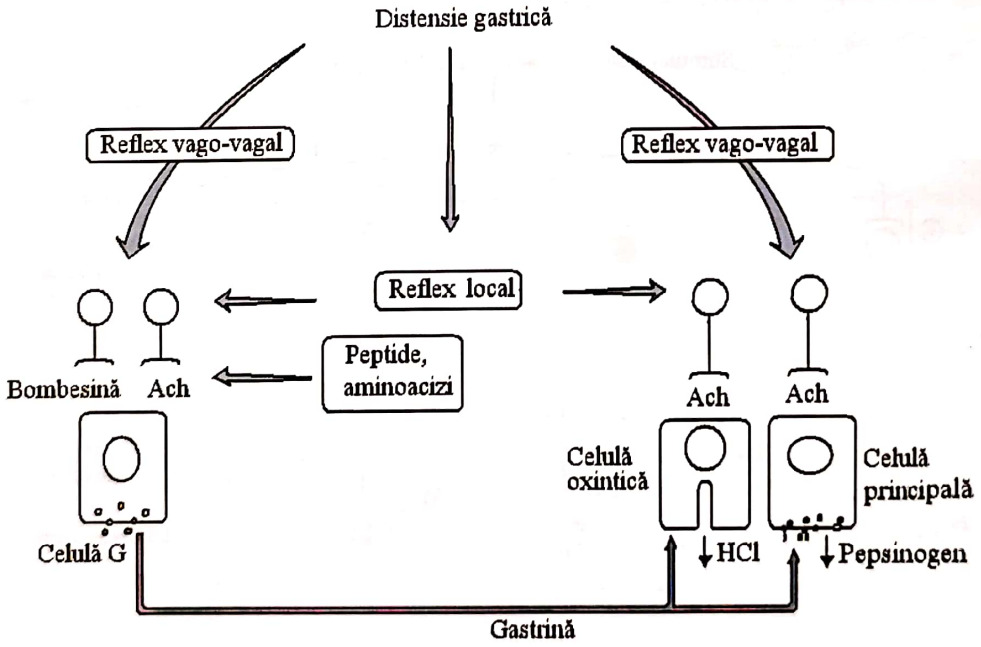


Figura 6.20. Faza gastrică a secreției gastrice de acid și enzime implică eliberarea de gastrină și acetilcolină (Ach) prin reflex vagovagal declanșat de distensia peretelui gastric. În această fază sunt activate reflexe colinergice locale prin care sunt stimulate celule oxintice, celulele principale și celule G. În plus, celulele G sunt stimulate și de produșii de digestie proteică (după Swenson, M.J. și Reece, W.O., (1993) *Dukes' Physiology of domestic animals*. 11th Ed., Cornell University Press, Ithaca, modificat).

Scanned with OKEN Scanner

Faza intestinală

Pătrunderea hranei în duoden iniţiază cea de a treia fază a secreţiei gastrice, **faza intestinală**. Producerea de suc gastric în această fază este la rândul ei reglată nervos şi umoral, în sens stimulator sau inhibitor.

Stimularea secreţiei de suc gastric în faza intestinală este realizată în condiţiile în care pH-ul conţinutului intestinal este ridicat peste valoarea 3, condiţie ce se realizează în prima fază a golirii gastrice. Scăderea pH-ului intestinal sub valoarea 2 are efecte inhibitoare asupra secreţiei gastrice.

Stimularea secreţiei de suc gastric se realizează prin mecanism nervos şi mecanism umoral. Mecanismul nervos este vago-vagal: tensionarea peretelui duodenal intensifică secreţia de suc gastric. Gastrina intestinală, motilinul şi bombezina secretate de către celule specializate ale epiteliului intestinal ca răspuns al contactului cu peptide şi aminoacizi din chimul intestinal stimulează secreţia de suc gastric.

Principalul mecanism inhibitor al secreţiei de suc gastric este tot umoral: acizii, grăsimile şi produşii de digestie lipidică, soluţiile hipertone venite în contact cu mucoasa duodenală determină secreţia **enterogastronei** cu efecte *inhibitoare* asupra secreţiei gastrice. Efecte inhibitoare asupra secreţiei de suc gastric au şi secretina, colecistokinina, GIP, somatostatinul, enteroglucagonul şi peptidul intestinal vasoactiv. Scăderea pH-ului duodenal determină inhibarea secreţiei de acid gastric şi prin intermediul **secretinei, ce acţionează atât direct asupra celulelor principale cât şi asupra celulelor G secretoare de gastrină** (Ginsburg şi Costoff).

Secreţia de pepsinogen se află sub aceleaşi influenţe reglatoare ca şi cea a acidului clorhidric.

Fiecare dintre cele două faze, cefalică şi gastrică, produc câte 45% din totalul sucului gastric, restul de 10% fiind secretat în faza intestinală. Volumul de suc gastric precum şi concentraţia sa în acid clorhidric şi pepsină sunt dependente de natura alimentaţiei. După Pavlov se poate vorbi de suc de carne, suc de lapte, suc de pâine deoarece aceste sucuri prezintă caracteristici diferite. Excitarea nervului vag determină declanşarea sau intensificarea secreţiei de suc gastric. În condiţii experimentale, excitaţia slabă a nervului vag determină doar o secreţie de mucus şi pepsină în timp ce excitarea intensă determină secreţia unui suc gastric abundent, bogat în pepsină şi acid clorhidric. Injecţia de *atropină* la câine provoacă inhibarea secreţiei de suc gastric. Inervaţia *simpatică* nu pare a avea un rol important în secreţia sucului gastric, excitarea splanchnicului antrenând doar o secreţie slabă de pepsină.

SUCUL PANCREATIC

Pancreasul exocrin este alcătuit în principal din acini secretori conectaţi la un sistem ramificat de canale de secreţie. Secreţia pancreatică exocrină este drenată în duoden prin unul sau mai multe canale excretorii. Celulele *acinare* conţin o cantitate mare de reticul endoplasmic rugos cu rol în sinteza enzimelor digestive. Fiecare celulă acinară pancreatică poate produce oricare din enzimele secretate de pancreasul exocrin. Proteazele pancreatice sunt sintetizate sub formă de zimogeni ca şi pepsinogenul. Enzimele active şi zimogenii sunt depozitaţi în celula acinară sub formă de *vezicule* sau *granule*. Când celulele respective sunt stimulate, granulele de zimogen fuzionează cu membrana plasmatică şi eliberează conţinutul în lumenul glandei, iar de aici în lumenul duodenal, unde eventual zimogenii sunt convertiţi la enzime active.

Celulele *centroacinare*, situate la joncţiunea acinului cu canalul colector, ca şi celulele care delimitează lumenul *canalelor colectoare* produc o secreţie apoasă bogată în *bicarbonat de sodiu*. Bicarbonatul de sodiu este sintetizat în aceste celule pe bază de H_2CO_3. H_2CO_3 este sintetizat din CO_2 şi H_2O sub acţiunea *anhidrazei carbonice*. Acidul carbonic disociază formând H^+ şi HCO_3^- (fig. 6.21). Ionul de hidrogen este pompat în lichidul interstiţial la schimb cu Na^+ printr-un mecanism de contratransport. HCO_3^- şi Na^+ se acumulează în citoplasmă de unde sunt eliminaţi în lumenul glandei printr-un mecanism pasiv, de difuziune în direcţia gradientului de concentraţie (Cunningham, 1992) sau probabil printr-un mecanism molecular activ, incomplet cunoscut (Swenson şi Reece, 1993). Transportul ionic în celula pancreatică se desfăşoară în sens opus faţă de cel din celula parietală a glandelor gastrice. Apa este excretată pasiv, intensitatea eliminării fiind dependentă de trecerea activă a unor ioni, astfel încât sucul primar este hiperton faţă de plasmă, devenind izoton pe măsura apropierii de ampula Vater. Canalele colectoare ale lobulilor pancreatici confluează formând unul sau, în funcţie de specie, două canale colectoare comune. Canalul colector principal se deschide în duoden singur sau în comun cu canalul coledoc.

Scanned with OKEN Scanner

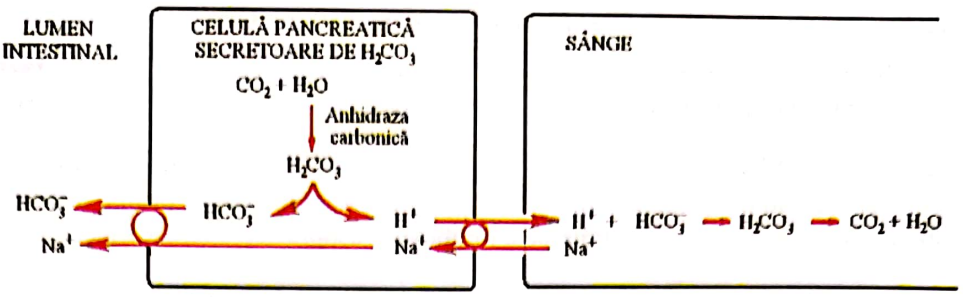


Figura 6.21. Un mecanism posibil de secreţie a HCO_3^- de către celulele pancreatice centroacinare şi ductulare. H^+ şi HCO_3^- rezultă din descompunerea acidului carbonic şi sunt transportaţi în sens opus prin traversul membranei celulare. H^+ pătrunde în sânge la schimb cu Na^+ sub controlul unui mecanism de contratransport şi reacţionează cu pentru formarea de CO_2. HCO_3^- şi Na^+ intracelulari sunt probabil transportaţi activ în lumenul intestinal, dar mecanimsul exact de transport nu este cunoscut cu precizie.

Proprietăţile şi compoziţia sucului pancreatic

Sucul pancreatic pur recoltat prin fistulă acută sau cronică a canalelor pancreatice este un lichid incolor, clar, uşor vâscos şi alcalin. Reacţia alcalină este datorată conţinutului în bicarbonat de sodiu. pH-ul sucului pancreatic variază între 7,1–8,2 la câine, 7,6–8,4 la vacă şi 8,1–8,3 la oaie (Kolb, 1973). Volumul de suc pancreatic secretat este foarte variabil datorită multiplilor factori care influenţează secreţia sa. La om poate fi recoltată o cantitate de 500–800 mL/zi, la un cal de 450 kg poate fi recoltată o cantitate de 7 L/zi, iar la o vacă de aceeaşi greutate, 6 L/zi. Secreţia fiziologică zilnică (exprimată în g/kg greutate vie) este de 16,8 la cal, 14,4 la vacă, 12,0 la oaie, 7,2 la porc şi 2,4 la câine (Kolb, 1973). Compoziţia sucului pancreatic variază în mare parte cu calitatea stimulului. Dintre componentele anorganice, în cantitate mai mare se află bicarbonatul şi carbonatul de sodiu. Clorura de sodiu şi alţi electroliţi se găsesc în cantităţi reduse. Constituenţii organici ai sucului pancreatic reprezintă la om aproape 70% din totalul substanţei uscate. Substanţele organice din compoziţia sucului pancreatic sunt reprezentate de enzime digestive proteolitice, glicolitice şi lipolitice.

Enzimele proteolitice pancreatice sunt *reprezentate de tripsină*, *chimotripsină*, *carboxipeptidaze*, *colagenază*, *elastază*, *ribonucleaze* la care se adaugă *leucinaminopeptidaza* şi *protaminaza*.

Tripsina este o endopeptidază secretată sub formă inactivă de tripsinogen. Activarea tripsinogenului constă în îndepărtarea din molecula sa a unui fragment polipeptidic fără funcţie fiziologică. Procesul este declanşat de enterokinaza secretată de celule specializate din structura epiteliului duodenal şi este accelarat de prezenţa Ca^{++}, devenind autocatalitic la pH alcalin. La pH 6–8, enterokinaza activează optim, tripsina formată devine activă, iar procesul de activare devine *autocatalitic*, determinând formarea de tripsină activă fără a se putea aprecia separat activitatea catalitică a enterokinazei şi a tripsinei. La pH scăzut (sub 4) procesul autocatalitic poate fi complicat de posibilitatea conversiei zimogenului la o proteină inactivă, şi nu la tripsină, printr-o reacţie competitivă dependentă de pH şi Ca^{++}. Tripsina acţionează optim la pH alcalin cuprins între 7 – 9 şi hidrolizează legăturile peptidice ale *aminoacizilor bazici* lizina şi arginina din structura proteinelor sau polipeptidelor din hrana ajunsă în intestin. Produşii finali de hidroliză a proteinelor sub acţiunea tripsinei sunt polipeptide. Tripsina acţionează şi asupra nucleoproteinelor eliberând din molecula acestora acizii nucleici. Tripsina coagulează sângele. În afara legăturilor peptidice, tripsina hidrolizează legături amidice şi esterice.

Chimotripsina este sintetizată sub formă inactivă de chimotripsinogen. Pancreasul secretă doi chimotripsinogeni, notaţi A şi B, ambii activaţi de tripsină, şi nu de chimotripsină. Deci procesul nu este autocatalitic deşi chimotripsina intervine în unele faze ale activării. Prin activarea chimotripsinogenului A rezultă (nu în ordine alfabetică) α–, β–, γ–, δ– şi π-chimotripsine, proteine monomer cu greutăţi moleculare diferite (fig. 6.22). Din chimotripsinogen B rezultă chimotripsina B. Activarea constă în înlăturarea unor fragmente peptidice, tipurile de chimotripsine deosebindu-se prin mărimea catenei înlăturate. Diferitele tipuri de chimotripsine sunt identice fiziologic, având toate aceeaşi specificitate de substrat. Ca şi tripsina, chimotripsinele hidrolizează legături peptidice, amidice şi esterice. Spre deosebire de tripsină, însă, chimotripsinele preferă hidroliza legăturilor peptidice ale aminoacizilor aromatici, fenilalanina şi tirozina (ca şi pepsina). Chimotripsina coagulează laptele.

Scanned with OKEN Scanner

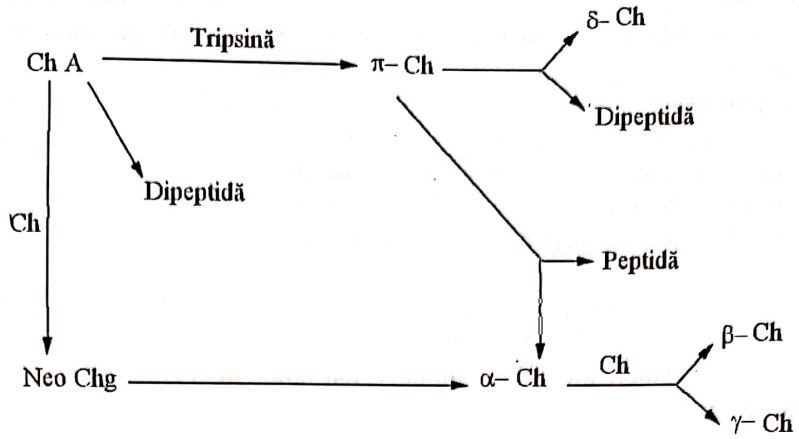


Figura 6.22. Scindarea chimotripsinogenului A (Ch A) la diferite chimotripsine. Ch – chimotripsină; Chg – chimotripsinogen (după Dixon, M., *The Enzymes*, Longmans Ed., London, 1976).

Carboxipeptidazele A şi B sunt exopeptidaze care acţionează asupra legăturii peptidice a aminoacidului C-terminal al peptidelor. Sunt secretate sub formă inactivă de procarboxipeptidaze A şi B ce sunt activate de tripsină.

Colagenaza scindează legăturile peptidice ale aminoacizilor prolină, hidroxiprolină şi glicină din structura colagenului. Colagenaza este eliberată sub formă inactivă de procolagenază şi activată de tripsină.

Elastaza, eliberată ca proelastază, este activată de tripsină şi enterokinază şi hidrolizează legăturile peptidice ale aminoaicizilor alanină, serină şi glicină.

Ribonucleazele sunt esteraze ce hidrolizează ADN şi ARN rezultând oligonucleotide.

Leucinaminopeptidaza şi *protaminaza* eliberează leucina din lanţurile polipeptidice şi, respectiv, scindează protamina.

Enzimele glicolitice sunt reprezentate de *α-amilază*. Alfa-amilaza pancreatică este o endoamilază ce hidrolizează legăturile glicozidice α-1,4 glucan din structura glicogenului, amidonului şi amilopectinei. Produşii finali de hidroliză a poliglucidelor amintite sub acţiunea amilazei sunt oligoglucide de tipul maltozei, izomaltozei, maltotriozei. Alfa-amilaza acţionează optim la *p*H 7,1 şi este activată de ionii de clor.

Enzimele lipolitice sunt reprezentate de *lipaza pancreatică*, cea mai activă esterază din tubul digestiv, *co-lipază*, *colesterolesterază* şi *lecitinază*.

Lipaza pancreatică prezintă maximul de activitate la pH uşor alcalin (cuprins între 7 şi 8), în prezenţa ionilor de calciu şi magneziu. Lipaza pancreatică acţionează asupra trigliceridelor emulsionate în prealabil sub acţiunea sărurilor biliare; enzima fiind activă numai pe substraturi adsorbite pe interfaţa lipid-apă şi nu asupra moleculelor de lipide din interiorul picăturilor lipidice sau asupra lipidelor dizolvate. În aprecierea activităţii enzimei, mărimea suprafeţei de contact ia locul concentraţiei de substrat, iar această mărime depinde de gradul de emulsionare a substratului. Produşii de hidroliză a lipidelor sub acţiunea lipazei sunt un amestec de monogliceride, digliceride, acizi graşi liberi şi glicerol. Viteza de hidroliză este influenţată de mărimea lanţului de atomi de carbon din structura acidului gras. Tri- şi digliceridele sunt hidrolizate cu viteze din ce în ce mai mici. Prezenţa Ca^{2+} în mediul de reacţie accelerează activitatea lipazei, acest ion complexând produsul de cataliză sau formând cu acesta un precipitat, ceea ce deplasează echilibrul de reacţie spre dreapta.

Co-lipaza este un polipeptid cu rol de îndepărtare a acizilor biliari de pe suprafaţa picăturilor de lipide emulsionate, pregătind astfel atacul lipazei.

Colesterol-esteraza hidrolizează esterii colesterolului cu acizi graşi şi monogliceridele miceliene.

Lecitinaza hidrolizează fosfoaminolipidele în acizi graşi şi glicerofosfat de colină.

Reglarea secreţiei de suc pancreatic

Fiecare tip de celulă pancreatică, acinară sau ductală, posedă receptori pentru substanţele neurotransmiţătoare (colinergice şi peptidergice) şi pentru hormonii gastrointestinali colecistokinina (CCK) şi secretina. Mediatorii chimici secretaţi de terminaţiile nervoase parasimpatice în apropierea celulelor

Scanned with OKEN Scanner

secretoare stimulează secreţia ca şi secretina şi CCK sosite la aceste celule pe cale sanguină. CCK este stimul hormonal primar pentru celulele acinare în timp ce secretina este stimul hormonal primar pentru celulele ductale. Se pare, însă, că stimularea maximă se obţine când receptorii din toate categoriile sunt ocupaţi. Respectiv, celulele acinare secretă cel mai intens în prezenţa tuturor celor trei liganzi: acetilcolină, secretină, CCK. În această idee, secretina potenţează acţiunea CCK asupra celulelor acinare, iar CCK potenţează acţiunea secretinei asupra celulelor ductale. Terminaţiile nervoase din apropierea celulelor acinare sunt prelungiri ale neuronilor motori ai sistemului nervos intrinsec. Aceşti neuroni sunt stimulaţi pentru eliberarea de acetilcolină de impulsuri care sosesc de la neuroni senzitivi ai sistemului intrinsec sau de fibre parasimpatice vagale.

Reglarea secreţiei de suc pancreatic recunoaşte trei faze: cefalică, gastrică şi intestinală.

În **faza cefalică** a secreţiei de suc pancreatic, stimularea se face pe cale *predominant nervoasă*. Secreţia este declanşată de excitanţi condiţionali sau necondiţionali. La animalele cărora li se administrează un *prânz fictiv* are loc secreţia unui suc pancreatic redus cantitativ, dar bogat în enzime. Controlul nervos este realizat de către parasimpaticul cranial. Vagul modulează secreţia de suc pancreatic prin intermediul fibrelor colinergice care inervează celulele acinare şi prin intermediul fibrelor peptidergice care inervează celulele ductale. Reglarea din faza cefalică are şi o *componentă umorală* reprezentată de gastrina secretată ca urmare a stimulării vagale. *Gastrina* stimulează secreţia pancreatică fie acţionând direct asupra aicinului pancreatic, fie indirect prin stimularea secreţiei de acid clorhidric, iar acesta a secreţiei de secretină.

În **faza gastrică**, dilatarea stomacului determină prin *reflex vago-vagal* şi prin *reflex intrinsec* secreţia unui suc pancreatic bogat în enzime. La această fază secretorie participă, de asemenea, şi *gastrina*, fapt dovedit de stimularea secreţiei sucului pancreatic prin dilatarea antrală în condiţii de vagotomie. Fazele cefalică şi gastrică au rolul de a pregăti intestinul pentru iminenta sosire a hranei prin stimularea prealabilă a secreţiilor pancreatice.

Faza intestinală a secreţiei de suc pancreatic este cea mai intensă şi implică stimuli *endocrini* şi *nervoşi*. Trecerea hranei din stomac în duoden duce la dilatarea duodenului, ceea ce determină excitarea terminaţiilor nervoase senzitive ale sistemului intrinsec şi eliberarea reflexă de mediatori chimici. Faza intestinală intensifică stimularea neuronală mediată vagal din fazele cefalică şi gastrică. *Componenta endocrină* a fazei intestinale apare ca răspuns la stimularea chimică efectuată de conţinutul duodenal. Peptidele şi grăsimile din lumenul duodenal stimulează sinteza de *CCK* în celulele endocrine duodenale. pH-ul scăzut al conţinutului gastric ajuns în duoden stimulează celulele epiteliale specializate în sinteza de *secretină*. Secretina determină formarea şi eliminarea unui suc pancreatic abundent, puternic alcalin prin conţinutul în bicarbonat, dar sărac în proteine (secreţie *hidrolatică*). CCK determină secreţia unui suc pancreatic redus cantitativ, dar bogat în enzime (secreţie *ecbolică*). Pe măsură ce hrana este digerată şi absorbită, iar pH-ul acid este neutralizat, stimulii pentru secreţia pancreatică dispar, iar rata secreţiei pancreatice scade la valori bazale. Componenta endocrină este dominantă în reglarea secreţiei de suc pancreatic.

SECREŢIA HEPATICĂ (BILA)

Proprietăţile şi compoziţia bilei

Bila este produsul de excreţie şi secreţie al ficatului, conţinând produşi finali de catabolism (pigmenţii biliari) şi substanţe cu important rol digestiv (sărurile biliare). Prin depozitare în vezicula biliară, bila se concentrează în componenţi, deosebindu-se astfel o bilă veziculară şi o bilă hepatică. Bila provenită direct din ficat (bila hepatică) are compoziţie şi proprietăţi diferite de cea depozitată în vezicula biliară (bila veziculară). Bila hepatică conţine o cantitate mai mare de apă: 96–98% la om şi 95,5–97,5% la câine, bila veziculară este mai vâscoasă şi are o concentraţie în substanţă uscată de 10 ori mai mare decât bila hepatică. pH-ul bilei hepatice variază în limite largi, fiind în general slab alcalin (între 7,4 şi 8,0 la câine). Ingestia de carne antrenează o scădere a pH-ului în timp ce furajele vegetale determină alcalinizarea bilei. Bila veziculară de om, câine şi pisică are de obicei o reacţie slab acidă. Debitul hepatic de bilă este de aproximativ 22,8 mL/zi/kg greutate vie la cobai, iepure şi hamster, 12 mL/zi/kg la câine, 14,5 mL/zi/kg la pisică şi 12,1 mL/zi/kg la oaie. De reţinut că debitul de bilă obţinut prin fistulă este mai mic decât cel normal datorită întreruperii ciclului enterohepatic al acizilor biliari şi dispariţiei efectului lor stimulator asupra secreţiei biliare. La un câine cu fistulă cronică, debitul de bilă creşte de patru ori dacă bila este reintrodusă în intestin.

Scanned with OKEN Scanner

Compoziţia bilei este complexă: săruri ale acizilor glicocolic şi taurocolic ce formează la unlee specii (câine) jumătate din materia uscată, colesterol, pigmenţi biliari, acizi graşi, fosfolipide, uree, mucină, acizi glicuronoconjugaţi şi diferiţi ioni (de Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Fe^{3+} sub formă de cloruri, carbonaţi, sulfaţi etc.).

Secreţia bilei

Lobulul hepatic este alcătuit din celule hepatice dispuse în cordoane. Fiecare cordon celular este alcătuit din două rânduri de celule. Între cele două rânduri de celule există un mic spaţiu creat prin cavitaţie. Acest spaţiu delimitează la interior un canalicul biliar. Canaliculul biliar colectează produsul de secreţie şi excreţie al ficatului, bila, sintetizat în hepatocite, pe care îl drenează în canalele biliare. La exterior, cordonul hepatic este înconjurat de vase sanguine. Prin structura sa, cordonul hepatic este asemănător unui acin glandular obişnuit, canaliculul biliar reprezentând lumenul acinului, iar hepatocitele – celulele secretoare care delimi-teză acinul (fig. 6.23).

Secreţia bilei se numeşte **colereză**. Colereza este continuă, debitul secreţiei fiind, însă, larg influenţat de o serie de factori. Apa şi unele săruri (de sodiu, potasiu etc.) provin din sânge prin filtrare transhepatocitară. Acizii biliari sunt sintetizaţi în hepatocit pornind de la colesterol şi sunt prezenţi în bilă sub formă de săruri de sodiu sau potasiu conjugate cu glicocolul sau taurina. Pe măsură ce sunt secretaţi din celulă în lumen, sărurile biliare dizolvă o parte din componentele membranei celulare: fosfolipidele şi colesterolul, antrenându-le în fluxul biliar. O parte din colesterolul biliar provine din aportul alimentar. Cea mai mare parte (90%) din sărurile biliare provine din recuperarea şi recircularea acestora prin circuitul enterohepatic. Fosfolipidele şi colesterolul sunt menţinute în soluţie prin efectul tensioactiv al acizilor biliari. Pigmenţii biliari sunt produşi de catabolism ai hemului, eliminarea lor constituind o funcţie de excreţie a ficatului. Pigmenţii biliari reprezentaţi de bilirubină şi biliverdină sunt produşi în timpul procesului normal de înlocuire a hematiilor. Pe măsura scurgerii bilei prin canalele biliare, noi cantităţi de apă şi electroliţi (în special bicarbonat) i se adaugă ca urmare a activităţii canaliculelor biliare, active metabolic. Bicarbonatul fiind secretat de celulele ductale, concentraţia în bicarbonaţi a bilei este deseori mai mare decât cea a plasmei sanguine. În perioadele de depozitare în vezicula biliară, sărurile alcaline sunt absorbite, concentraţia lor scade în timp ce concentraţia sărurilor de calciu creşte, acestea nefiind absorbite.

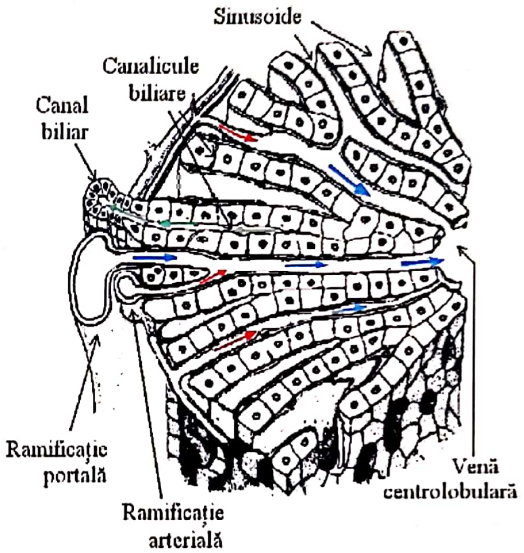


Figura 6.23. Organizarea funcţională a lobulului hepatic. Canaliculele biliare confluează în canalul biliar (săgeţile verzi), astfel că aranjamentul hepatocitelor poate fi comparat cu al unui acin Săgeţile groase în galben şi roşu indică direcţia de curgere a sângelui arterial şi, respectiv, portal. Se observă că în capilarele sinusoide sângele portal se amestecă cu cel arterial.

Pigmenţii biliari

Pigmenţii biliari sunt produşi de catabolism ai hemoglobinei. Ei nu au funcţie digestivă, bila reprezentând doar o cale de excreţia a acestora. **Degradarea hemoglobinei din hematiile îmbătrânite are loc în sistemul reticuloendotelial, în mod deosebit în măduva osoasă, splină şi ficat.** În cursul degradării moleculei de hemoglobină apar diferiţi produşi intermediari, procesul prezentând mai multe etape:

1. desfacerea inelului tetrapirolic al hemului cu formarea de coleglobină de culoare verde. În reacţia de desfacere a inelului tetrapirolic al hemului rezultă CO. Aceasta este singura reacţie din organism în care rezultă CO, ce va fi excretat de către pulmoni;

2. pierderea fierului de către coleglobină cu formarea biliverdinglobinei. Fierul astfel detaşat este recuperat pentru sinteza de hem şi, respectiv, hemoglobină;

Scanned with OKEN Scanner

3. detaşarea globinei din complexul biliverdinglobinei cu eliberarea biliverdinei de culoare verzuie care la unele specii este redusă la bilirubină de culoare galben-roşietică. La rumegătoare, enzima răspunzătoare de reducerea biliverdinei la bilirubină lipseşte, astfel că bila acestora conţine numai biliverdină.

Bilirubina şi biliverdina astfel formate sunt transportate legate de albumine către ficat. Celula hepatică detaşează componenta albuminică şi conjugă bilirubina sau biliverdina cu acidul glicuronic formând bilirubina sau biliverdina hepatică. Pigmenţii biliari sunt eliberaţi în intestin în cea mai mare parte sub formă glicuronoconjugată. Bilirubina urmează o serie de transformări ulterioare în timp ce biliverdina este excretată ca atare. Degradarea bilirubinei începe în canalele biliare extrahepatice şi continuă în intestin. Prin fixarea a patru atomi de carbon, bilirubina formează mezobilirubina. În intestin, sub acţiunea bacteriilor reducătoare, mezobilirubina este hidrogenată în etape succesive formând mezobilirubinogenul, identic cu urobilinogenul care oxidat trece în stercobilinogen şi apoi în strecobilină ce se elimină prin fecale conferindu-le coloraţia caracteristică (la om şi carnivore). Urobilinogenul format în intestin este absorbit parţial prin peretele intestinal apoi, ajungând la ficat, este transformat în bilirubină.

Bilirubina şi biliverdina dau bilei culoarea caracteristică galben-rubinie şi, respectiv, verde. Varietăţile de culoare ale bilei la diferite specii de animale se datorează diferenţelor de concentraţie ale celor doi pigmenţi: bila de om, porc şi câine are culoare galbenă, bila de cal are culoare brun-verzuie, iar bila de rumegătoare are culoare verde. Bila de câine conţine doar bilirubină, iar cea de rumegătoare doar biliverdină. Dacă scurgerea bilei din hepatocit este împiedicată (prin calculi biliari sau compresiuni tumorale), bila secretată este redirijată spre polul apical al hepatocitului în circulaţia sistemică ducând la acumularea în sânge a pigmenţilor biliari şi colorarea consecutivă în galben a tegumentului şi mucoaselor, ceea ce este cunoscut sub numele de *icter*. Icterul apare şi în situaţia în care este depăşită capacitatea excretorie a unui ficat normal, ca în cazurile de distrugere masivă a hematiilor (hemoliză).

Acizii biliari

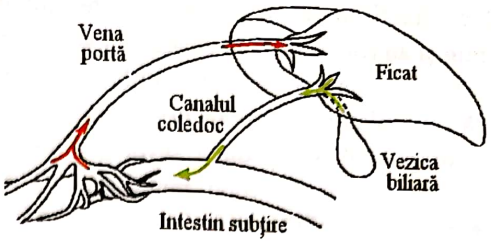
Produşi specifici ficatului, acizii biliari sunt derivaţi din punct de vedere chimic de la *acidul colanic*, sintetizat la rândul său din *colesterol*. Diferiţi acizi biliari (colic, dezoxicolic, litocolic, chenodezoxicolic şi hiodezoxicolic) diferă prin numărul şi poziţia grupărilor hidroxil pe scheletul steranic. Acidul colic, cel mai răspândit acid biliar, este prezent în proporţii ridicate în bila de om, câine, oaie, capră, iar la felide este singurul acid biliar. Acizii dezoxicolic şi chenodezoxicolic se găsesc în concentraţii mai mari în bila de gâscă şi găină, dar sunt prezenţi şi în bila de porc, bou şi câine. Acidul litocolic este prezent în bila de porc, bou şi om. Acidul hiodezoxicolic reprezintă 40% din totalul acizilor biliari din bila de porc. În bilă, acizii biliari se găsesc sub formă conjugată a sărurilor alcaline. Principalul acid biliar, acidul colic, dă prin combinare cu glicocol şi taurină acizii glicocolic şi, respectiv, taurocolic. Aceştia formează la rândul lor cu ionii de sodiu şi potasiu sărurile biliare glicocolatul şi, respectiv, taurocolatul de sodiu şi potasiu. Acizii biliari sunt sintetizaţi exclusiv în ficat.

Reglarea secreţiei de bilă

Există o secreţie bazală şi o secreţie stimulată a bilei. Secreţia bazală se desfăşoară continuu în fazele interdigestive. Secreţia stimulată este iniţiată de prezenţa chimului în lumenul duodenal şi intensificată de reîntoarcerea acizilor biliari în ficat. Hrana, în special cea bogată în lipide, ajunsă în duoden, determină stimularea celulelor endocrine ale tractului gastrointestinal producătoare de colecistokinină (CCK). CCK determină relaxarea sfincterului Oddi şi contracţia musculaturii peretelui vezicii biliare, forţând evacuarea bilei depozitate în vezica biliară spre intestin şi împreună cu aceasta a acizilor biliari conţinuţi. Acizii biliari sunt reabsorbiţi când ajung în ileon. După reabsorbţie în ileon, acizii biliari ajung prin circulaţia portală la ficat, care îi reţine în cea mai mare parte. Ca rezultat, acizii biliari nu ajung în vena cavă, fiind decelaţi doar în mici concentraţii în circulaţia sistemică. Circulaţia acizilor biliari de la ficat la intestin şi de la intestin prin vena portă din nou la ficat se numeşte **circuit enterohepatic** al acizilor biliari (fig. 6.24). Acizii biliari sosiţi la ficat prin vena portă stimulează sinteza de bilă. Astfel, contracţia veziculei biliare declanşează derularea unui sistem reglator de tip feedback pozitiv: absorbţia acizilor biliari din intestin stimulează sinteza de bilă de către hepatocite. Sinteza rapidă de bilă continuă atâta timp cât sfincterul Oddi este deschis şi peretele veziculei biliare este contractat. **Substanţele care stimulează sinteza de bilă sunt numite substanţe**

Scanned with OKEN Scanner

Figura 6.24. Circuitul enterohepatic al acizilor biliari: ficat → bilă → căi biliare → intestin → vena portă → ficat venă portă → lumen intestinal → ficat.



coleretice. Odată cu încheierea digestiei grăsimilor din lumenul intestinal, secreţia de CCK încetează, sfincterul Oddi se închide, iar bila hepatică este drenată în vezicula biliară. Deoarece acizii biliari nu mai ajung în intestin, ei nu mai au de unde fi absorbiţi, astfel încât efectul lor stimulator asupra secreţiei de bilă încetează, iar debitul de bilă scade. Secretina stimulează secreţia de bicarbonat şi apă în canalele biliare în acelaşi mod în care stimulează secreţia canalelor pancreasului. În acest fel, bila participă la neutralizarea acidităţii conţinutului gastric nou-sosit în duoden. Secretina deţine principalul rol coleretic în timp ce gastrina şi colecistokinina au efecte coleretice reduse.

Rolul sistemului nervos în reglarea secreţiei de bilă este redus. Nu există dovezi ale existenţei unor nervi stimulatori ai secreţiei de bilă. Excitarea vagului determină o uşoară creştere a fluxului biliar în timp ce excitarea splanchnicului îl inhibă, dar acestea sunt atribuite efectului vasodilatator şi, respectiv, vasoconstrictor local. Există şi opinii conform cărora secreţia bazală de bilă se datorează influenţei continue a stimulilor vagali direct asupra hepatocitului sau indirect prin stimularea secreţiei de gastrină.

Umplerea şi golirea veziculei biliare

Bila secretată continuu este trecută în canalele biliare intra şi extrahepatice şi în canalul coledoc. La speciile cu veziculă biliară, în perioadele interdigestive scurgerea bilei în intestin este blocată de sfincterul Oddi care este contractat şi care rezistă la o presiune de 120–150 mmH_2O. La câine, presiunea hidrostatică iniţială a bilei în canalul coledoc este de 20–40 mmH_2O, crescând continuu în timpul secreţiei. La atingerea valorii de 50–70 mmH_2O, bila începe să umple vezicula biliară la care este condusă prin canalul cistic. Conducerea ei se face prin forţe exclusiv fizice, presionale.

La sosirea stimulului contractil, musculatura peretelui veziculei biliare se contractă simultan cu relaxarea sfincterului Oddi, ceea ce duce la eliminarea bilei prin canalul coledoc în duoden (fig, 6.25). Deschiderea sfincterului Oddi nu se face pasiv, presional, ci este rezultatul relaxării active a musculaturii din structura sa. Evacuarea veziculei bilare are loc în perioadele digestive şi este controlată pe cale nervoasă şi umorală.

Vezicula biliară prezintă două feluri de contracţii:

1. contracţii ritmice cu o frecvenţă de 2 la 6 pe minut ce provoacă o micşorare a volumului şi o creştere uşoară a presiunii intraveziculare;

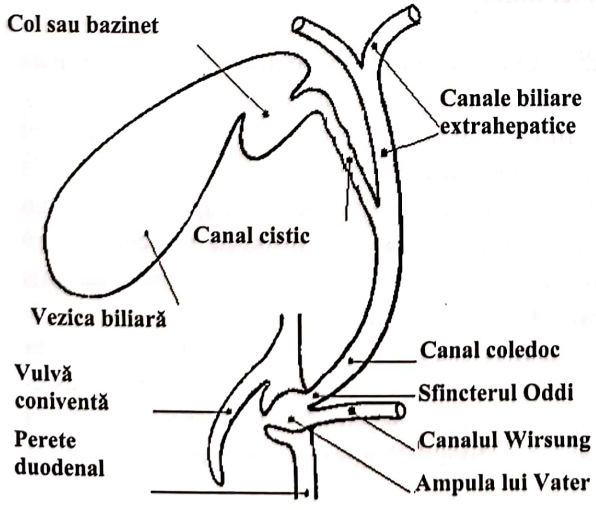


Figura 6.25. Canalele biliare extrahepatice. La speciile cu veziculă biliară, umplerea acesteia se face în perioadele interdigestive, când sfincterul Oddi este închis, iar musculatura veziculei este relaxată. În timpul digestiei, CCK este eliberată din celule secretoare intestinale şi determină contracţia veziculei biliare şi relaxarea sfincterului Oddi, ceea ce permite bilei veziculare să pătrundă în intestin. La speciile fără veziculă biliară (de exemplu, calul), bila hepatică este eliberată continuu în duoden.

Scanned with OKEN Scanner

2. contracţii tonice, care crează o presiune intraveziculară de până la 300 mmH_2O, durează perioade de 10–30 min şi au rol esenţial în evacuarea veziculei biliare.

Controlul nervos vegetativ, dublu, este de importanţă redusă. Datele clasice admit că parasimpaticul contractă musculatura peretelui vezicii biliare şi relaxează sfincterul Oddi determinând evacuarea bilei în timp ce simpaticul are acţiune inversă. **Controlul umoral** deţine principalul rol în reglarea evacuării veziculei biliare, dovadă fiind faptul că denervarea acesteia nu-i afectează evacuarea. **Colecistokinina** (CCK) secretată de celule endocrine speciale din structura epiteliului digestiv în urma contactului cu produşii de digestie lipidică din chimul intestinal, ajunsă pe cale sanguină la musculatura vezicii biliare determină contracţia musculaturii peretelui acesteia şi relaxarea sfincterului Oddi, forţând evacuarea bilei în duoden. **Gastrina şi secretina** au acţiuni asemănătoare, dar de mai mică amplitudine, secretina potenţând acţiunile CCK şi crescând volumul de bilă secretată, concentraţia ei în pigmenţi şi în săruri (aşa-numita bilă apoasă sau de secretină). Alimente bogate în lipide, cum ar fi gălbenuşul de ou, smântâna şi untdelemnul, stimulează puternic evacuarea bilei la om, evident indirect, prin stimularea secreţiei de CCK. **Efectul unor substanţe alimentare de stimulare a evacuării veziculei biliare se numeşte efect colagog.** În prima oră de digestie, vezicula biliară îşi evacuează circa 2/3 din volumul acumulat în perioada intredigestivă.

Rolurile bilei

Deşi bila nu conţine enzime digestive, ea este absolut necesară digestiei grăsimilor. Fosfolipidele, colesterolul şi acizii biliari sunt componenţii funcţionali majori ai bilei cu rol în digestia şi *absorbţia lipidelor*. Bicarbonatul contribuie la *tamponarea mediului duodenal*. Acizii biliari (sub formă de săruri de Na sau K), posedă o extremitate hidrofilă şi una hidrofobă. Datorită acestui aranjament hidrofil-hidrofob, acizii biliari au posibilitatea de a scădea tensiunea superficială a lichidelor. Pe baza acestei posibilităţi, sărurile biliare îşi exercită rolul de *emulsionare* a grăsimilor din hrană, făcând posibil atacul enzimatic asupra lor. Sărurile biliare *activează lipaza* şi favorizează absorbţia produşilor de hidroliză a grăsimilor. Favorizând absorbţia grăsimilor, bila contribuie şi la absorbţia vitaminelor liposolubile, a colesterolului şi a unor metale cum ar fi fierul. Prezenţa sărurilor acizilor biliari şi a clorurii de sodiu în bilă creşte presiunea osmotică a conţinutului intestinal, ceea ce determină afluxul apei din peretele intestinal în lumenul acestuia. Sărurile biliare au şi *efect coleretic* (stimulează secreţia de bilă) şi *activează peristaltismul intestinal*. Bila are o acţiune de inhibare a dezvoltării *florei de fermentaţie şi putrefacţie* din colon. De asemenea, bila împiedică coagularea *mucusului* intestinal inhibând o mucinază. Bila reprezintă o cale de *excreţie* a unor substanţe care, datorită proprietăţilor lor chimice (hidrofobie şi greutate moleculară mare) nu pot fi eliminate prin urină: bilirubina şi biliverdina. Împreună cu colesterolul, aceste substanţe sunt deconjugate de proteine în ficat şi eliminate prin bilă.

Rolurile veziculei biliare

Vezicula biliară **depozitează** bila în perioadele interdigestive. Pe durata depozitării, vezicula biliară **concentrează** bila în unii din componenţii ei. Epiteliul veziculei biliare absoarbe ioni de sodiu, clor şi bicarbonat din bilă, absorbţie care antrenează pasiv şi apa. În timp ce apa, bicarbonatul şi diferiţi ioni sunt absorbiţi, acizii biliari, pigmenţii biliari, colesterolul şi calciu se concentrează. Astfel, în vezicula biliară, bila se concentrează în componenţii ei organici. Volumul bilei se reduce în vezicula biliară la 1/3–1/4 din volumul iniţial la om şi câine, la 1/3–1/6 la pasăre şi 1/3–1/4 la raţă. La speciile lipsite de veziculă biliară cum ar fi calul, căprioara, porumbelul şi şobolanul, sfincterul Oddi este aparent nefuncţional iar bila secretată se scurge în intestin în toate fazele ciclului digestiv. La unele specii domestice (bou, oaie, capră, porc) capacitatea veziculei este mică, la fel şi volumul secreţiei de bilă, astfel încât concentrarea bilei în vezicula biliară este slabă sau nulă. La aceste specii, vezicula biliară nu constituie decât un diverticul al sistemului canalicular biliar extrahepatic având doar rol de organ **reglator al presiunii de evacuare**. Vezicula biliară are şi rol **secretor**. Glandele mucoase din structura peretelui său îmbogăţesc bila în mucus.

Scanned with OKEN Scanner

SECREȚIA INTESTINALĂ

Glandele intestinale

Intestinul subțire prezintă glande diferite ca structură și repartizare: glandele Lieberkühn și glandele Brunner.

Glandele (criptele) Lieberkühn sunt repartizate pe toată lungimea intestinului, fiind localizate în corionul mucoasei. Ele sunt glande tubulare simple, bogate în celule caliciforme, canalul lor de evacuare deschizându-se la suprafața intestinului, la baza vilozităților. Aceste glande conțin toate tipurile de celule epiteliale intestinale. Densitatea celulelor caliciforme din structura glandelor Lieberkühn crește către porțiunile posterioare ale intestinului. Glandele Lieberkühn secretă un lichid aproape pur, cu pH ușor alcalin, cuprins între 7,5 și 8, bogat în ioni de sodiu, servind probabil pentru solubilizarea produșilor de digestie și la facilitarea absorbției prin mecanismele de sodiu co-transport. Celulele glandelor Lieberkühn sintetizează și eliberează în intestin **enterokinaza**, enzimă ce catalizează transformarea tripsinogenului în tripsină.

Glandele Brunner sunt prezente doar în structura duodenului, sunt amplasate în structura submucoasei, sunt de tip tubulo-acinos, foarte ramificate, cu canale excretoare lungi și au în structura lor celule cilindrice mucoide. Zona glandelor Brunner începe la pilor și se întinde pe o lungime mai mare sau mai mică, în funcție de specie (tabelul 6.2). Glandele Brunner produc o secreție mucoasă, lipsită de enzime digestive, bogată în bicarbonat, cu rol în protejarea epiteliului intestinal împotriva acțiunii nocive a aciditătii chimului, a enzimelor proteolitice și a iritațiilor mecanice. Epiteliul vililor conține celule Goblet, secretoare de mucus, și celule Paneth, secretoare de enterokinază.

Tabelul 6.2

Lungimea zonei de mucoasă duodenală prevăzută cu glande Brunner la diferite specii de animale (după Kolb, E., 1973)

Specia	Lungimea zonei de mucoasă duodenală cu glande Brunner (în cm)
Câine	1,5–2
Capră	20–25
Oaie	65
Porc	300–500
Cal	600
Vacă	400–450

Proprietățile și compoziția sucului intestinal

Sucul intestinal este produsul de secreție al glandelor intestinale și al epiteliului intestinal de suprafață. Sucul intestinal poate fi recoltat printr-o fistulă intestinală, cum ar fi fistula Thiry sau fistula Thiry-Vella (Kolb, 1973).

Sucul provenit din glandele duodenale prezintă o compoziție aparte, fiind numit *suc duodenal*. Compoziția sucului intestinal variază cu zona intestinală și specia deoarece numărul celulelor caliciforme crește spre zonele posterioare ale intestinului, iar întinderea zonei cu glande duodenale diferă printre speciile de animale. Astfel, la câine, sucul intestinal este produs exclusiv de glandele Lieberkühn, glandele duodenale fiind slab dezvoltate. La porc și rumegătoare, majoritatea sucului intestinal este elaborat de gandele duodenale.

Sucul provenit din partea anterioară a duodenului de câine este un lichid clar, incolor, bogat în mucus, filant, sărac în substanță uscată (1,2–1,5%). Sucul duodenal de oaie și capră este mai bogat în mucus și mai vâscos decât cel de porc, câine și pisică. La oaie și capră, pH-ul sucului duodenal este de 8,2–9,3, iar densitatea de 1,007–1,009.

Sucul intestinal recoltat din duodenul terminal, jejun și ileon este un lichid apos, gălbui, clar, formând în repaus un sediment floconos de mucus, bacterii, leucocite și resturi celulare epiteliale.

Volumul sucului intestinal secretat într-o zonă determinată a intestinului sau în ansamblul intestinului poate fi apreciat doar aproximativ, pe baza unor măsurători efectuate pe un segment de lungime redusă. O ansă duodenală lungă de 5 cm are un debit de suc de circa 4 cm^3/oră.

Scanned with OKEN Scanner

În **compoziția** sucului intestinal intră săruri anorganice, în special cloruri şi bicarbonat de sodiu şi potasiu, calciu, mucină, enterokinază şi enzime digestive. Enzimele din sucul intestinal sunt reprezentate de peptidaze (*aminopeptidaze*, *carboxipeptidaze, dipeptidaze, tripeptidaze*), esteraze (*lipază*), nucleaze, nucleotidaze, nucleozidaze, carbohidraze (*maltaza*, *izomaltaza*, *lactaza*, *zaharaza*) şi *enterokinază*. Extractele de mucoasă duodenală de porc conţin şi un „factor intrinsec". Supernatantul de suc intestinal are activitate enzimatică digestivă slabă. Majoritatea enzimelor digestive din sucul intestinal ajung aici odată cu celulele epiteliale care le conţin, fiind ancorate în membrana apicală a acestora şi exercitându-şi acţiunea în cadrul **digestiei membranare** (vezi subcapitolul *Sistemul enzimatic la digestiei membranare*). Diferiţi autori consideră că enzimele intestinale sunt în principal **endoenzime**, ele exercitând acţiunea asupra principiilor alimentari deja absorbiţi în enterocit.

Reglarea secreţiei de suc intestinal

Ca şi celelalte secreţii digestive, secreţia de suc intestinal este reglată pe cale nervoasă şi pe cale umorală. Conţinutul intestinal realizează excitarea mecanică şi chimică a receptorilor intestinali (fig. 6.26). La rumegătoare şi la cal, pasajul continuu al conţinutului gastric în intestin întreţine o secreţie continuă de suc intestinal. La om şi la câine, în perioadele în care lumenul intestinal este lipsit de conţinut, doar glandele duodenale rămân active. Excitarea electrică a nervului vag determină creşterea secreţiei de suc intestinal, în special duodenal. Simpaticul are influenţă inhibitoare, secţionarea nervilor simpatici ducând la hipersecreţie intestinală. Pilocarpina stimulează secreţia de suc intestinal, iar atropina o inhibă. Reglarea umorală a secreţiei intestinale a fost dovedită de Nasset (citat de Kolb, 1973), care a izolat din mucoasa intestinului subţire a diferitelor specii de animale o substanţă pe care a numit-o **enterocrinină,** care, injectată, declanşează secreţia intestinală de suc. De asemenea, s-a constatat că fragmente duodenale transplantate în diferite regiuni corporale (de exemplu, în regiunea mamară) încep să secrete când chimul soseşte în intestin.

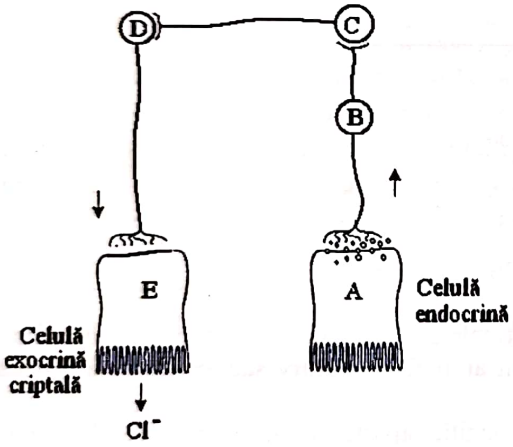


Figura 6.26. Reglarea secreţiei de suc intestinal. Stimulul luminal determină eliberarea de serotonină din celula endocrină A, care stimulează aferenţa nervoasă B. Interneuronul C transmite semnalul la neuronul motor D, care stimulează apoi direct enterocitul E pentru secreţia de electroliţi în lumen (modificat după Swenson, M.J., Reece, W.O., *Dukes' Physiology of domestic animals*. 11th Ed., Cornell University Press, Ithaca, USA, 1993.

FUNCŢIILE FICATULUI

Ficatul îndeplineşte o complexitate de funcţii, a căror prezentare este efectuată în cadrul diferitelor sisteme de organe cu care acest organ interrelaţionează. În cele ce urmează prezentăm doar o scurtă sinteză.

Funcţia de *rezervor sanguin*: ficatul este un organ expansibil, capabil să depoziteze sânge în cazul unui exces de volum sanguin. De asemenea, ficatul poate elibera sângele depozitat în circulaţie când volemia este diminuată.

Producerea de limfă: ficatul produce circa jumătate din limfa circulantă. Datorită dimensiunilor mari, porii capilarelor sinusoide sunt permeabili atât pentru apă cât şi pentru proteine, care pot trece astfel în spaţiile Disse, permiţând formarea unor cantităţi mari de limfă. Concentraţia în proteine a limfei este doar cu puţin sub cea a plasemi sanguine.

Scanned with OKEN Scanner

Funcţia de *protecţia antiinfecţioasă*: prezenţa celulelor Kupffer (macrofage) în peretele capilarelor sinusoide asigură fagocitarea bacteriilor care pătrund din intestin în circulaţia portală. Doar circa 1% din aceste bacterii reuşesc să depăşească sistemul de apărare al celulelor Kupffer.

Funcţiile metabolice: ficatul depozitează glicogen, converteşte fructoza şi galactoza la glucoză şi realizează gluconeogeneza. De asemenea, ficatul poate elibera sau stoca glucoza în/din depozitele de glicogen. Acizii graşi cu catenă lungă sunt oxidaţi în ficat la compuşi dicarbonici care sunt apoi degradaţi în diferite cicluri metabolice. Diferite lipoproteine, fosfolipide şi compuşi sterolici sunt sintetizaţi în ficat. Tot în ficat, proteinele şi glucidele sunt convertite la lipide. Un procent important din colesterol este convertit la acizi biliari. În ficat are loc dezaminarea amino acizilor şi eliminarea amoniacului prin sinteza de uree, sinteza a circa 90% din proteinele plasmatice şi sinteza de aminoacizi prin transaminare.

Funcţia excretorie: datorită proprietăţilor lor fizicochimice, un număr de substanţe nu pot fi eliminate prin urină, necesitând alte căi de eliminare. Aceste substanţe sunt, de regulă, organice, au o greutate moleculară mare şi sunt hidrofobe. Cele mai importante dintre aceste substanţe sunt *bilirubina* şi *biliverdina*, care circulă prin plasmă conjugate cu albuminele. Capilarele hepatice fiind fenestrate, permit trecerea complexelor lipoproteice către hepatocit. În hepatocit, bilirubina şi biliverdina sunt deconjugate (disociate de pe proteina carrier). Aşa cum a fost menţinat anterior, aceste substanţe sunt eliminate de către ficat prin bilă. Pătrunderea lipoproteinelor cu densitate mică în hepatocit se realizează prin endocitoză receptor-mediată.

Ficatul prezintă, de asemenea, numeroase alte funcţii: depozitează vitamine liposolubile şi fier, sintetizează unii dintre factorii coagulării sângelui, catabolizează hormoni şi medicamente etc.

DIGESTIA NEFERMENTATIVĂ ŞI ABSORBŢIA

Substanţele nutritive ajunse în intestin sunt molecule mari, ce nu pot pătrunde în această formă în mediul intern. Ele trebuie supuse unor procese fizicochimice de transformare în substanţe cu moleculă mică. **Digestia** este procesul fizicochimic de descompunere a substanţelor nutritive complexe în substanţe simple, susceptibile de a fi absorbite. **Absorbţia** este procesul de transport al moleculelor nutritive simple din lumenul intestinal, prin traversul peretelui intestinal, în mediul intern. Cele două procese sunt rezultatul unor reacţii biochimice diferite. Ambele procese sunt necesare pentru asimilarea nutrimentelor: absorbţia nu poate avea loc dacă substanţele nutritive nu au fost digerate, iar digestia nu este fructificată dacă substanţele digerate nu sunt absorbite. Dereglarea proceselor de asimilare a nutrimentelor este frecvent întâlnită în practica medicală veterinară şi poate fi cauzată de o varietate de procese patologice, unele din ele afectând digestia, altele absorbţia.

ORGANIZAREA FUNCŢIONALĂ A MUCOASEI INTESTINULUI SUBŢIRE

Contactul conţinutului intestinal cu mucoasa intestinului subţire este facilitat de suprafaţa mare a mucoasei. Dezvoltarea extensivă a mucoasei intestinului subţire este realizată pe baza a trei adaptări morfofuncţionale. În primul rând, mucoasa intestinului subţire prezintă falduri cunoscute sub numele de *plicae circularis*, care măresc suprafaţa mucoasei la speciile la care sunt prezente. În al doilea rând, suprafaţa mucoasei prezintă prelungiri epiteliale în formă de deget numite *vili* sau *vilozităţi intestinale*. Aceste structuri sunt prezente la toate speciile şi măresc suprafaţa mucoasei intestinului subţire de 10–14 ori, comparativ cu o suprafaţă netedă de aceeaşi mărime. În al treilea rând, vilii sunt acoperiţi cu celule epiteliale a căror membrană apicală prezintă prelungiri protoplasmatice numite *microvili*, care dau enterocitelor aspectul de *perie*. Baza vililor prezintă structuri glandular-like, numite criptele lui Lieberkühn cu rol în secreţia de apă şi ioni necesari digestiei şi absorbţiei. Vilii şi criptele sunt acoperite cu un epiteliu monostratificat.

Celulele speciale ale epiteliului intestinal sunt numite **enterocite**. Enterocitul este o celulă polarizată funcţional şi prezintă două tipuri de membrană celulară. Între enterocite există structuri de legătură denumite *joncţiuni strânse*, cu rol în absorbţie. Joncţiunile strânse formează o bandă subţire împrejurul enterocitelor adiacente. Joncţiunile strânse sunt impermeabile pentru molecule organice, dar permit trecerea apei şi a

Scanned with OKEN Scanner

electroliţilor mici, în special cele din zona duodenului şi a ileonului. Porţiunea de celulă care vine în contact cu lumenul intestinal, aflată deasupra joncţiunilor strânse, formează *polul apical*, iar membrana care o acoperă se numeşte *membrană apicală*. Porţiunea de enterocit aflată sub joncţiunile strânse formează *polul bazal*, acoperit de membrana bazolaterală. Numai membrana apicală prezintă microvili şi deci aspect de perie. Peste membrana apicală, acoperind microvilii, se află un strat gelatinos de glicoproteine numit glicocalix. În structura membranei apicale se află ancorate importante proteine, unele dintre ele enzime digestive, ale căror molecule se proiectează în glicocalix. Aceste proteine dau glicocalixului un aspect pufos, vizibil în microscopia electronică. *Membrana bazolaterală* reprezintă zona fără microvili a membranei enterocitului ce acoperă porţiunea bazolaterală a acestuia. Această membrană are o structură obişnuită. Deşi membrana bazolaterală nu vine în contact direct cu conţinutul intestinal, ea îndeplineşte un rol important în digestie, substanţele nutritive absorbite prin membrana apicală trebuind să străbată membrana bazolaterală pentru a pătrunde în sistemul circulator. Sub zonele joncţionale, între suprafeţele laterale ale enterocitelor adiacente sunt create *spaţii laterale*. Aceste spaţii sunt, obişnuit, destinse şi pline cu lichid extracelular. Joncţiunile strânse sunt singurele structuri care separă lichidul extracelular de conţinutul luminal.

Spaţiile laterale sunt separate de plasma sanguină numai prin endoteliul capilarelor intestinale. Ca şi joncţiunile strânse, endoteliul capilar este permeabil pentru apă şi molecule mici. Aceasta face să existe un flux relativ liber de apă şi electroliţi între fluidul luminal intestinal, lichidul extracelular al spaţiilor laterale şi sânge (Cunningham, 1992).

Printre enterocite sunt răspândite liber celule mucoase, care secretă un strat bogat de mucus. Pe suprafaţa enterocitului, mucusul se amestecă cu glicocalixul, formând împreună un strat vâscos care funcţionează ca o trapă în care sunt prinse diferite molecule şi atrase în apropierea membranei apicale. Mai mult decât atât, lichidul luminal aflat în imediata apropiere a glicocalixului alcătuieşte un adevărat strat, având o viteză de scurgere mult redusă comparativ cu lichidul luminal aflat în zonele centrale ale lumenului intestinal[8]. Stratul de lichid împreună cu glicocalixul şi mucusul alcătuiesc o barieră de difuziune pe care substanţele nutritive trebuie să o străbată pentru a pătrunde în enterocit.

DIGESTIA

Prelucrarea fizică a hranei este începută în cavitatea bucală prin masticaţie şi este completată în stomac prin acţiunea mecanică exercitată de acesta. În stomac, la prelucrarea fizică a hranei contribuie acţiunea pepsinei şi a acidului clorhidric. Hidroliza ţesutului conjunctiv în special din furajele de origine animală contribuie la reducerea dimensiunilor particulelor furajere. Prelucrarea fizică a hranei permite pătrunderea acesteia în compartimentele următoare ale tubului digestiv şi crează o suprafaţă mare de contact necesară acţiunii enzimelor digestive.

Digestia chimică constă în descompunerea substanţelor nutritive în substanţe simple. Pentru toate substanţele nutritive, digestia chimică constă în reacţii de hidroliză. Legăturile glicozidice din poliglucide, legăturile peptidice din substanţele proteice, legăturile esterice din grăsimi cât şi legăturile fosfodiesterice din acizii nucleici sunt desfăcute prin hidroliză în procesul digestiei.

Există două categorii mari de enzime digestive: cele care acţionează în lumenul intestinal şi cele care acţionează la suprafaţa membranei enterocitului. Enzimele care acţionează în lumenul intestinal provin în cea mai mare parte din secreţiile diferitelor glande digestive (salivare, gastrice, pancreas). Secreţiile acestor glande se amestecă intim cu ingesta şi îşi exercită acţiunea în lumenul segmentului asociat din tractul digestiv. Reacţiile pe care aceste enzime le catalizează alcătuiesc **digestia luminală**. În general, în urma digestiei luminale rezultă compuşi cu catenă scurtă, incomplet hidrolizaţi, în majoritate neabsorbabili. Procesul de hidroliză este completat de către enzime care sunt legate chimic de membrana apicală a enterocitului. Aceste enzime hidrolizează compuşii cu catenă scurtă proveniţi din digestia luminală, rezultând monomeri ce pot fi absorbiţi prin epiteliul intestinal. Faza finală a digestiei, ce se desfăşoară la suprafaţa membranei apicale a enterocitului, constituie **digestia membranară**.

[8] Pentru o mai uşoară înţelegere a acestui mecanism, Cunningham compară curgerea conţinutului intestinal cu curgerea apei dintr-un râu, în care apa aflată la marginea acestuia se deplasează cu viteză mult mai mică decât cea aflată pe axul râului, datorită unei forţe de frecare mai mari. În intestin, viteza mică de deplasare a conţinutului aflat aproape de suprafaţa peretelui intestinal favorizează digestia membranară şi absorbţia.

Scanned with OKEN Scanner

Digestia glucidelor

Principalele glucide din hrana animalelor sunt celuloza, amidonul, zaharoza provenite din plante şi lactoza din lapte. Mamiferele nu posedă enzime pentru digestia celulozei, aceasta fiind descompusă prin procese fermentative de către enzime microbiene (vezi subcapitolul *Procese fermentative ale digestiei*).

Glucidele alimentare pot fi simple (monoglucide), alcătuite dintr-o singură unitate moleculară, sau complexe (poliglucide), alcătuite din mai multe unităţi moleculare.

Cele mai importante glucide simple din hrana animalelor sunt glucoza, galactoza şi fructoza. Aceste monoglucide se găsesc doar în cantităţi foarte mici în această formă în hrana animalelor. Ele rezultă, însă, în procesul de digestie a diferitelor poliglucide, oligoglucide sau diglucide.

Diglucidele cele mai importante din hrana animalelor sunt lactoza sau zahărul din lapte şi zaharoza sau zahărul de masă. Alte glucide complexe sunt maltoza, izomaltoza şi maltotrioza, alcătuite din două sau trei subunităţi de glucoză. Maltoza, izomaltoza şi maltotrioza pot exista ca atare în hrană, dar cel mai adesea rezultă ca produşi intermediari de digestie ai amidonului.

Poliglucidul alimentar de origine vegetală cel mai răspândit în hrana animalelor este amidonul. Amidonul este forma de depozitare a energiei în plante şi reprezintă sursa majoră de energie pentru multe specii omnivore, cum ar fi porcul, şobolanul şi primatele. Amidonul există în două forme chimice: amiloza şi amilopectina, ambele fiind polimeri ai glucozei. Amiloza este alcătuită din monomeri de glucoză legaţi glicozidic în poziţiile α-1,4. În amilopectină, legăturile glicozidice sunt tot α-1,4, dar lanţul polimeric este ramificat prin legături α-1,6.

Digestia amidonului

Amidonul este singurul poliglucid descompus în faza luminală a digestiei. Enzimele răspunzătoare de digestia amidonului sunt α-amilazele. Digestia amidonului fiert sau copt începe în cavitatea bucală sub acţiunea *α-amilazei salivare* (ptialina) şi continuă în stomac sub acţiunea aceleiaşi amilaze până la acidifierea conţinutului. Masticaţia prelungită duce la finalizarea digestiei amidonului în cavitatea bucală, până la maltoză, care sub acţiunea maltazei salivare este hidrolizată cu eliberarea de glucoză ce determină apariţia senzaţiei de dulce. Digestia amidonului continuă în duoden, în condiţii de pH uşor alcalin, sub acţiunea *α-amilazei pancreatice*. Deşi există mai multe α-amilaze, cu secvenţe de aminoacizi diferite, specificitatea lor de substrat este identică. Alfa-amilazele sintetizate de pancreas şi glandele salivare sunt endoamilaze, producând hidroliza legăturilor glicozidice din interiorul moleculei de amidon. În urma atacului α-amilazelor asupra amidonului rezultă produşi intermediari de hidroliză numiţi *dextrine*: amilodextrina, eritrodextrina şi flavodextrina. Lanţurile dextrinice sunt atacate în continuare până la formarea de unităţi di- şi triglucidice: maltoza şi, respectiv, maltotrioza. În cazul amilopectinei, legăturile α-1,6 nefiind atacate, printre produşii finali de hidroliză se află şi izomaltoza, diglucid în care cele două molecule de glucoză sunt legate în poziţia α-1,6. Rezultatul final al digestiei luminale a amidonului este obţinerea unui amestec de di-, tri- şi oligoglucide. Acestea vor fi hidrolizate în continuare în faza membranară a digestiei.

Digestia proteinelor

Proteinele din hrană pot avea origine vegetală sau animală. Ele reprezintă surse exogene de aminoacizi în hrana animalelor. Schema generală a digestiei proteinelor este asemănătoare cu cea a digestiei amidonului, în sensul că macromoleculele proteice sunt scindate hidrolitic până la unităţile lor structurale în cadrul digestiei luminale. Spre deosebire de amidon, în cazul digestiei proteinelor rezultă şi unităţi structurale, aminoacizi. O diferenţă majoră faţă de digestia amidonului o constituie faptul că în digestia proteinelor sunt implicate mai multe proteaze, diferite ca specificitate de substrat. Principalele enzime implicate în digestia luminală a proteinelor sunt listate în tabelul 6.3.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 6.3

Principalele enzime cu acţiune în faza luminală a digestiei proteinelor (după Cunningham, J.C., 1992)

Enzima	Sursa	Precursorul	Activatorul
Pepsina	Glandele gastrice	Pepsinogen	HCl, pepsina
Chimozina (Renina)	Glandele gastrice	Chimozinogen	?
Tripsina	Pancreas	Tripsinogen	Enterokinaza, tripsina
Chimotripsina	Pancreas	Chimotripsinogen	Tripsina
Elastaza	Pancreas	Pro-elastaza	Tripsina
Carboxipeptidaza A	Pancreas	Pro-carboxipeptidaza A	Tripsina
Carboxipeptidaza B	Pancreas	Pro-carboxipeptidaza B	Tripsina

Unele dintre enzimele proteolitice (pepsina, tripsina, chimotripsina) sunt endopeptidaze, adică scindează hidrolitic legăturile peptidice dintre aminoacizii din interiorul catenei proteice, ducând la formarea de lanţuri peptidice scurte. Endopeptidazele nu eliberează aminoacizi liberi din molecula proteică. Alte enzime proteolitice sunt exopeptidaze, adică eliberează din catena polipeptidică aminoacidul terminal, atacând fie la extremitatea C-terminală, fie la extremitatea N-terminală a catenei. Pancreasul sintetizează două exopeptidaze active în faza luminală a digestiei: carboxi-peptidaza A şi carboxipeptidaza B.

Enzimele proteolitice sunt secretate sub formă de zimogeni inactivi. Secreţia sub această formă a enzimelor proteolitice este necesară pentru protejarea celulei secretoare împotiva autodigestiei. Activarea zimogenilor a fost prezentată în capitolele referitoare la compoziţia sucurilor digestive.

Digestia luminală a proteinelor începe în stomac, sub acţiunea pepsinei. Hidroliza gastrică a proteinelor este importantă ca proces fizico-chimic de prelucrare a hranei deoarece majoritatea ţesutului conjunctiv are structură proteică, iar histoliza acestuia duce la fragmentarea hranei în particule suficient de mici pentru a traversa orificiul piloric. Deşi stomacul are rol important în iniţierea digestiei proteinelor, el nu este esenţial pentru supravieţuire: animalele gastrectomizate pot digera proteine dacă posedă un pancreas funcţional şi sunt hrănite cu furaje prelucrate corespunzător. Acţiunea pepsinei se exercită asupra majorităţii proteinelor, vegetale sau animale, enzima scindând legăturile peptidice ale aminoacizilor aromatici fenilalanina şi tirozina din interiorul lanţului polipeptidic (endopeptidază). Pepsina nu atacă keratinele, protaminele şi mucina. Produşii finali de hidroliză ai pepsinei sunt polipeptide: albumoze şi peptone. Pepsina atacă şi nucleoproteinele scindându-le în acidul nucleic şi proteină. Acţiunea pepsinei încetează în mediul intestinal datorită valorilor ridicate ale pH. Faza luminală a digestiei proteinelor este completată în intestinul subţire de către enzimele proteolitice pancreatice. Sub acţiunea acestora, din polipeptidele alimentare ajunse în intestin rezultă aminoacizi, di- şi tripeptide. Di- şi tripeptidele rezultate în digestia luminală sunt hidrolizate la aminoacizii componenţi de către enzimele sistemului de digestie membranară.

În ceea ce priveşte digestia proteinelor solubile, aceasta este posibilă numai prin transformarea lor în complexe insolubile. Proteina laptelui este coagulată în stomacul de sugar de către labferment activ la pH 4,5–5. Cazeinogenul solubil este transformat în prezenţa ionilor de calciu în cazeinat insolubil ce formează coagulul. Coagulul format exprimă lactoserul ce este trecut rapid în intestin permiţând stomacului să înmagazineze cantităţi relativ ridicate de lapte. Laptele de vacă formează un coagul compact în timp ce laptele de femeie, cătea şi iapă formează coaguli floconoşi, ce pot fi atacaţi mai uşor de proteaze. La adult, laptele este coagulat de pepsină.

Digestia nucleoproteinelor

Nucleoproteinele, foarte abundente în alimentele de origine vegetală şi animală, sunt molecule complexe rezultate din legarea unei proteine de un acid nucleic. Degradarea acizilor nucleici poate avea loc doar după ce proteinele de care sunt legaţi au fost denaturate de către sucul gastric sau sucul pancreatic. *Nucleazele* (RN-aze şi DN-aze) hidrolizează acizii nucleici (ARN şi, respectiv, ADN) cu formarea de mononucleotide. Mononucleotidele sunt scindate sub acţiunea *nucleotidazelo*r rezultând un nucleozid şi acid fosforic. *Nucleozidazele* scindează nucleozidele la pentoze (riboză sau dezoxiriboză) şi baza azotată purinică (adenina, guanina) sau pirimidinică (citozină, timină, uracil).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Sistemul enzimatic al digestiei membranare

Diferența esențială între cele două faze digestive, luminală și membranară, constă în faptul că enzimele fazei membranare sunt ancorate chimic în membrana apicală a enterocitului. Astfel, în digestia membranară, substratul enzimatic trebuie să fie în contact cu epiteliul intestinal pentru a face posibil atacul hidrolitic. Enzimele sistemului enzimatic membranar sunt sintetizate în enterocit și sunt transportate pe suprafața luminală a membranei apicale. Aceste enzime rămân ancorate în membrana apicală a enterocitului prin intermediul unui scurt segment catenar din structura lor în timp ce restul moleculei, inclusiv situsul enzimatic, se proiectează la suprafața membranei, spre lumenul intestinal. Digestia membranară se desfășoară în micromediul intestinal alcătuit din stratul de apă cu scurgere lentă, mucus și glicocalix de la suprafața epiteliului intestinal. Oligopeptidele și oligozaharidele din lumenul intestinal trebuie să difuzeze în acest strat pentru ca digestia membranară să se poată desfășura. Acest aranjament morfofiziologic are o eficiență deosebită, asigurând apariția produșilor finali de digestie ai proteinelor și glucidelor în apropierea locului de absorbție. Majoritatea produșilor de reacție ai digestiei membranare nu difuzează înapoi în lumenul intestinal, ci sunt absorbiți la scurt timp de la formare.

Digestia membranară a oligozaharidelor și a oligopeptidelor

Principalele enzime glicolitice din structura sistemului digestiv membranar sunt: **maltaza, izomaltaza, sucraza** și **lactaza**. Numele comun al acestor enzime derivă de la substratul pe care acționează: maltoza, izomaltoza, sucroza și, respectiv, lactoza. Produsul de hidroliză al maltozei și izomaltozei este glucoza, din hidroliza enzimatică a sucrozei rezultă glucoză și fructoză, iar din lactoză rezultă glucoză și galactoză. Pentru numeroase specii, la animalele adulte, secreția de lactază este absentă, ceea ce explică tulburările digestive care apar consecutiv reluării hrănirii cu lapte. Secreția de lactază în schimb, ca și cea a altor enzime digestive, are caracter adaptativ, reluându-se în câteva zile de hrănire cu lapte.

Digestia peptidelor începută în lumenul intestinal continuă la suprafața enterocitului. În structura membranei apicale a enterocitului se află **dipeptidaze, aminopeptidaze** și **carboxipeptidaze**. Dipeptidazele hidrolizează dipeptide eliberând aminoacizii componenți. Aminopeptidazele acționează asupra oligopeptidelor eliminând prin hidroliza legăturii peptidice aminoacidul de la extremitatea N-terminală. Carboxipeptidazele eliberează aminoacidul C-terminal. Peptidazele din structura membranei enterocitare hidrolizează oligopeptidele rezultate în urma digestiei luminale eliberând din acestea aminoacizii componenți. Unele peptidaze din structura membranei apicale a enterocitului acționează și asupra unor lanțuri peptidice mai lungi din care eliberează dipeptide sau tripeptide. Unele dipeptide sau tripeptide sunt absorbite ca atare. Dipeptidele și tripeptidele absorbite ca atare sunt hidrolizate în enterocit prin acțiunea peptidazelor intracelulare, rezultând aminoacizi liberi ce pot trece în circulația sanguină. Astfel, digestia finală a proteinelor, cu eliberarea de aminoacizi liberi, are loc la suprafața membranei apicale a enterocitului și în enterocit.

ABSORBȚIA INTESTINALĂ

Scopul digestiei este transformarea moleculelor nutritive în substanțe simple, cu greutate moleculară mică, în stare să traverseze direct peretele intestinal sau să fie absorbite prin intervenția diferitelor mecanisme. Termenul de absorbție intestinală desemnează ansamblul proceselor care permit trecerea produșilor rezultați în urma digestiei din lumenul intestinal în lichidele corporale. Substanțele absorbite trebuie mai întâi să traverseze epiteliul intestinal pentru a putea fi transportate de sânge sau limfă la locul lor de transformare sau depozitare. Absorbția substanțelor nutritive simple se face pe cale transcelulară sau pe cale paracelulară (fig. 6.27). **Absorbția transcelulară** constă în trecerea nutrimentelor prin enterocit pătrunzând în acesta prin membrana apicală și părăsindu-l prin membrana bazolaterală. **Absorbția paraceluară** constă în trecerea substanțelor nutritive prin joncțiunile strânse ale enterocitelor direct în spațiile laterale.

inv. 177304

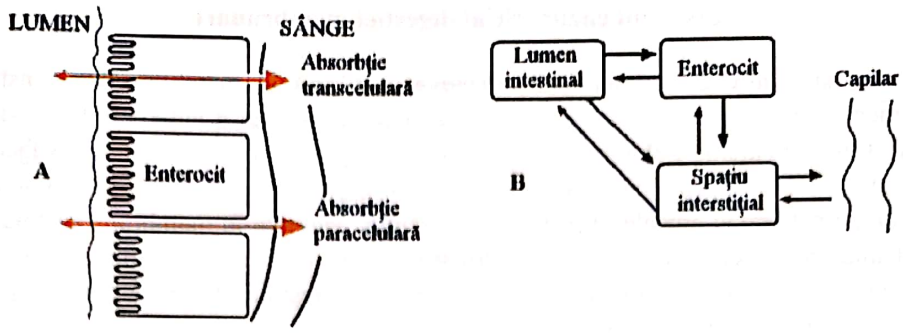


Figura 6.27. Absorbţia transcelulară şi absorbţia paracelulară: A – trecerea substanţelor din lumenul intestinal în sânge pe cale transcelulară (prin enterocit) şi pe cale paracelulară (prin joncţiunile strânse) ; B – lumenul intestinal, enterocitul şi spaţiul interstiţial laterobazal reprezintă trei poli ce conţin nutrimente în diferite concentraţii. De remarcat că unele nutrimente trec din spaţiile laterale în sânge, dar şi în sens invers.

În procesul de absorbţie intestinală intervin diferiţi factori legaţi fie de proprietăţile substanţei absorbite, fie de activitatea motorie a peretelui intestinal, fie de intervenţia activă a celulelor epiteliale ale mucoasei intestinale. În primele două cazuri este vorba în exclusivitate de procese fizice şi fizico-chimice, iar absorbţia se efectuează prin mecanisme pasive de difuziune, osmoză, filtrare, presiune intra-intestinală datorată contracţiilor, mişcări de pompă ale vilozităţilor. În procesele de absorbţie pasivă, diferenţa de concentraţie între conţinutul intestinal şi conţinutul celular este de cele mai multe ori factorul determinant. În cel de-al treilea caz este vorba de sisteme transportoare active, specifice celulelor epiteliale, ce funcţionează cu consum de energie şi care au la bază existenţa de molecule transportoare (cărăuşi). Deseori substanţele absorbite suportă transformări chimice în regiunea apicală a celulelor epiteliale, transformări ce ajută la menţinerea unei diferenţe de concentraţie faţă de conţinutul intestinal. De exemplu, glucoza este transformată în glucozo-6-fosfat puţin difuzibil, iar acizii graşi sunt convertiţi în fosfatide. Inhibitorii enzimatici capabili să blocheze resinteza ATP reduc considerabil procesele de absorbţie activă. În sfârşit, peretele intestinal prezintă proprietăţi de selectivitate, fiind capabil să nu absoarbă anumite substanţe din intestin. Anumiţi ioni minerali, fierul, de exemplu, sunt absorbiţi numai când cerinţele organismului o impun.

Absorbţia glucozei

Pe măsură ce glucoza este eliberată în urma digestiei membranare la suprafaţa apicală a enterocitului, ea este rapid fixată de către proteine de transport. Proteinele de transport sunt localizate ca şi enzimele digestiei membranare, în membrana apicală a enterocitului. Ele au în structura lor situsuri de fixare pentru molecula de glucoză şi pentru ionul de sodiu. Când ambele situsuri sunt ocupate, întregul complex (proteină de transport, ion de sodiu, glucoză) traversează membrana apicală trecând de pe suprafaţa externă pe suprafaţa internă a acesteia (fig. 6.28). Ajunsă pe suprafaţa internă a membranei apicale a enterocitului, proteina de transport eliberează molecula de glucoză şi ionul de sodiu în lichidul intracelular. Proteina astfel eliberată se reîntoarce pe suprafaţa externă a membranei apicale gata să fixeze o altă moleculă de glucoză. Transportul glucozei prin acest mecanism nu se poate desfăşura în absenţa sodiului, fiind denumit din acest motiv şi mecanism de sodiu co-transport al glucozei. Prin acest tip de mecanism se absorb şi alte substanţe nutritive.

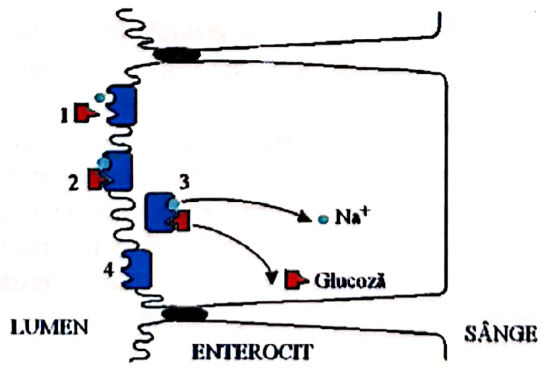


Figura 6.28. Mecanismul de co-transport al sodiului şi glucozei. Transportul este mediat de o proteină situată în membrana apicală. Proteina respectivă prezintă situsuri de legare a sodiului şi a glucozei (1). Proteina transportoare leagă un ion de sodiu şi o moleculă de glicoză (2). Când ambele situsuri sunt ocupate, proteina îşi schimbă configu-raţia spaţială astfel încât sodiul şi glucoza sunt eliberate pe faţa internă a membranei apicale (3). Proteina cu liganzii eliberaţi, pregătită pentru trans-portul unei noi perechi de molecule, se reorientează spre lumenul intestinal (4).

Scanned with OKEN Scanner

Funcționarea mecanismului de sodiu co-transport presupune menținerea unei concentrații ridicate a sodiului în lumenul intestinal și a unei concentrații reduse a acestuia în enterocit. Menținerea unei concentrații ridicate a sodiului în lumenul intestinal este realizată de secrețiile digestive (salivară, gastrică, pancreatică și a glandelor Lieberkühn) bogate în sodiu. Concentrația redusă a sodiului în enterocit este menținută prin activitatea pompei Na^+,K^+ATP-azice localizate în membrana bazolaterală. Această pompă este identică cu cea care activează în plasmalema majorității celulelor din corp și este responsabilă de menținerea scăzută a concentrației intracelulare a sodiului. Pentru menținerea concentrației intracelulare a sodiului la valori scăzute, aceeași pompă Na^+,K^+ATP-azică realizează diferența de potențial electric transmembranar cu sarcini negative orientate pe fața internă a membranei celulare. Datorită efectului combinat al diferenței de concentrație chimică și al diferenței de potențial de membrană se formează un puternic gradient care favorizează transportul sodiului din lumenul intestinal în enterocit. Aceasta stimulează co-transportul sodiu-glucoză. Pe măsură ce sodiul pătrunde în celulă, el este imediat eliminat în spațiile laterale prin activitatea pompei ionice Na^+, K^+ ATP-azice astfel că gradientele chimice și electrice sunt menținute, iar absorbția sodiului continuă.

La începutul procesului de absorbție, după consumarea unui tain bogat în glucide, glucoza se află în concentrație ridicată pe fața luminală a membranei apicale a enterocitului și în concentrație scăzută pe fața internă a acesteia. În această fază, gradientul chimic al glucozei favorizează deplasarea acesteia prin traversul membranei apicale în enterocit. Pe măsura absorbției glucozei are loc creșterea concentrației intracelulare și reducerea concentrației ei luminale, ceea ce duce la eliminarea acțiunii favorizante a gradientului de concentrație. Absorbția glucozei fiind cuplată cu absorbția sodiului, atâta timp cât sodiul este absorbit, glucoza îl va urma. Spre deosebire de gradientul glucozei, gradientul sodiului este menținut prin activitatea pompei Na^+, K^+ ATP-azice. Gradientul de concetrație al sodiului este atât de mare încât asigură aportul energetic pentru transportul glucozei împotriva gradientului ei de concentrație: pe măsură ce sodiul „curge" în direcția gradientului electrochimic, „trage" după el glucoza împotriva gradientului ei chimic. Acest mecanism este atât de eficient încât la sfârșitul perioadei de absorbție a glucozei, aceasta se deplasează împotriva unui puternic gradient chimic, fiind absorbită aproape complet din lumenul intestinal și realizând o concentrație relativ ridicată în enterocit.

Transportul glucozei prin membrana bazolaterală a enterocitului

În timpul absorbției, concentrația intracelulară a glucozei crește la valori ce depășesc pe cele din lichidul extracelular al spațiilor laterale. Aceasta face ca deplasarea glucozei din enterocit în spațiile laterale să se facă printr-un mecanism de **difuziune simplă**. Din spațiile laterale, glucoza difuzează mai departe în sângele capilarelor intestinale. Joncțiunile strânse previn difuzarea glucozei din spațiile laterale în lumenul intestinal, fiind impermeabile pentru glucoză. Efectul net al co-transportului glucoză-sodiu este transportul glucozei din lumenul intestinal în sânge chiar în condițiile în care concentrația glucozei intestinale este mult mai mică decât concentrația glucozei sanguine.

În perioada când concentrația luminală a glucozei este sub cea enterocitară, absorbția glucozei se face împotriva gradientului ei de concentrație. Aceasta presupune un efort biochimic, respectiv consum de energie furnizată prin activiatea pompei Na^+, K^+ ATP-azice. Această pompă enzimatică folosește energia biochimică a adenozintrifosfatului (ATP) pentru eliminarea sodiului din celulă, constituind astfel gradientul electrochimic transcelular al sodiului cu rol direct în absorbția glucozei. În procesul de eliminare a sodiului din celulă, ATP este convertit la adenozindifosfat (ADP), cu eliberarea de energie biochimică. Cantitatea de energie necesară procesului de absorbție intestinală este relativ mare: la un animal în creștere, în perioadele de hrănire intensă, cantitatea de energie necesară pentru realizarea procesului de absorbție reprezintă până la 50% din necesarul energetic al organismului.

Există un singur mecanism de utilizare directă a ATP în procesul de absorbție. Acesta nu este specific absorbției glucozei ci este valabil și pentru absorbția altor molecule prin mecanism de sodiu co-transport sau pentru realizarea altor activități celulare. Astfel, organismul folosește un singur sistem enzimatic pentru furnizare de energie unei varietăți de procese celulare.

Scanned with OKEN Scanner

Absorbţia produşilor finali de digestie ai proteinelor

Aminoacizii liberi se absorb printr-un mecanism de sodiu co-transport similar cu cel al absorbţiei glucozei (fig. 6.29). Diferă doar proteina transportoare, existând proteine de co-transport diferite pentru aminoacizi bazici, neutri şi acizi. Mecanismul de absorbţie a di- şi tripeptidelor este mai puţin cunoscut decât cel a aminoacizilor. Diferiţi autori sunt de acord că ologopeptidele se absorb în cantităţi considerabile sub această formă. Mecanismul de absorbţie al oligopeptidelor este, însă, încă în studiu. Se pare că şi în acest caz sunt implicate mecanisme de co-transport. În afara glucozei şi a aminoacizilor există şi alte molecule ce se absorb prin mecanism de co-transport. Printre acestea se află galactoza, acizii biliari şi unele vitamine cum ar fi tiamina. Pentru fiecare substanţă absorbită prin acest mecanism există o altă proteină co-transportoare.

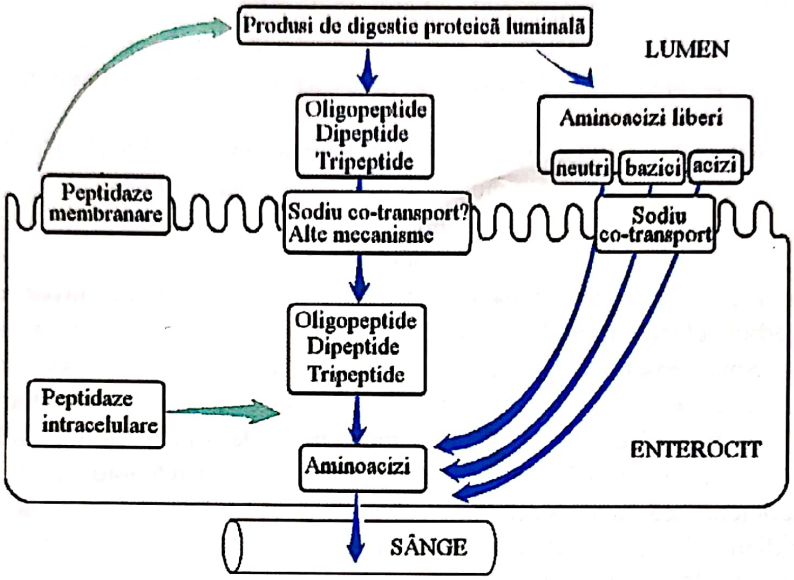


Figura 6.29. Schema digestiei membranare şi a absorbţiei produşilor de digestie ai proteinelor. Pentru fiecare categorie de aminoacizi există o altă proteină transportoare. Unele di- şi tripeptide pot traversa membrana enterocitului printr-un mecanismde sodiu co-transport (Cunningham, J.G., 1992).

Absorbţia electroliţilor

Conservarea electroliţilor în corp este de maximă importanţă în desfăşurarea proceselor vitale. Tubul digestiv joacă un rol major în această conservare, reprezentând poarta de intrare a nutrimentelor în organism.

Absorbţia sodiului

Există cel puţin trei mecanisme de absorbţie a sodiului. Primul este mecanismul de sodiu co-transport, discutat anterior în legătură cu absorbţia glucozei (fig. 6.30a). Prin acest mecanism se absoarbe majoritatea sodiului.

Cel de-al doilea este **mecanismul de absorbţie a sodiului cuplat cu clorul** (fig. 6.30b), denumit şi mecanismul de absorbţie clor-cuplată. Acest mecanism este diferit de mecanismul co-transport. Absorbţia clor-cuplată a sodiului rezultă din activitatea concertată a doi transportori de ioni. Iniţierea acestui proces presupune sinteza în enterocit a acidului carbonic pornind de la H_2O şi CO_2, sub controlul anhidrazei carbonice. Acidul carbonic disociază în H^+ şi HCO_3^-.

Canale schimbătoare de ioni din membrana apicală schimbă un ion intracelular de hidrogen pentru un ion extracelular de sodiu. Simultan, alte canale schimbătoare de ioni schimbă un ion intracelular de bicarbonat pentru un ion intraluminal de clor. Deoarece atât ionii de hidrogen cât şi cei de bicarbonat sunt eliminaţi din celulă, pH-ul celulei rămâne nemodificat. Ajunşi în lumenul intestinal, ionii de hidrogen şi cei de bicarbonat se cuplează formând acidul carbonic care se descompune în apă şi bioxid de carbon, astfel încât în lumen nu are loc o modificare a concentraţiei ionice. Mecanismul clor-cuplat de absorbţie a sodiului este mai activ în ileon şi colon, segmente intestinale în care concentraţia sodiului este mai mică comparativ

Scanned with OKEN Scanner

cu cea din duoden şi jejun. Ajuns în enterocit, ionul de sodiu este transportat în spaţiile laterale prin activitatea pompei Na^+, K^+ ATP-azice. Ionul de clor rămâne în enterocit până când concentraţia sa este suficient de mare pentru a difuza prin canale speciale din structura membranei bazo-laterale. Rata de absorbţie a sodiului şi clorului prin acest mecansim depinde de permeabilitatea canalelor de clor. Când această permeablitate este mare, clorul părăseşte rapid enterocitul, permiţând continuarea absorbţiei lui din lumenul intestinal. Invers, când canalele de clor sunt relativ închise, concentraţia intracelulară a acestui ion creşte, diminuându-şi propria absorbţie prin crearea unui gradient nefavorabil.

Cel de-al treilea mecanism de absorbţie a sodiului este cel prin simplă *difuziune* (fig. 6.30c). Gradientul electrochimic ridicat pe care îl poate avea sodiul luminal faţă de cel enterocitar permite trecerea directă, necuplată, a sodiului prin traversul membranei apicale. Deşi o parte din sodiul luminal trece în enterocit prin acest mecanism, ponderea lui în homeostazia sodiului este redusă.

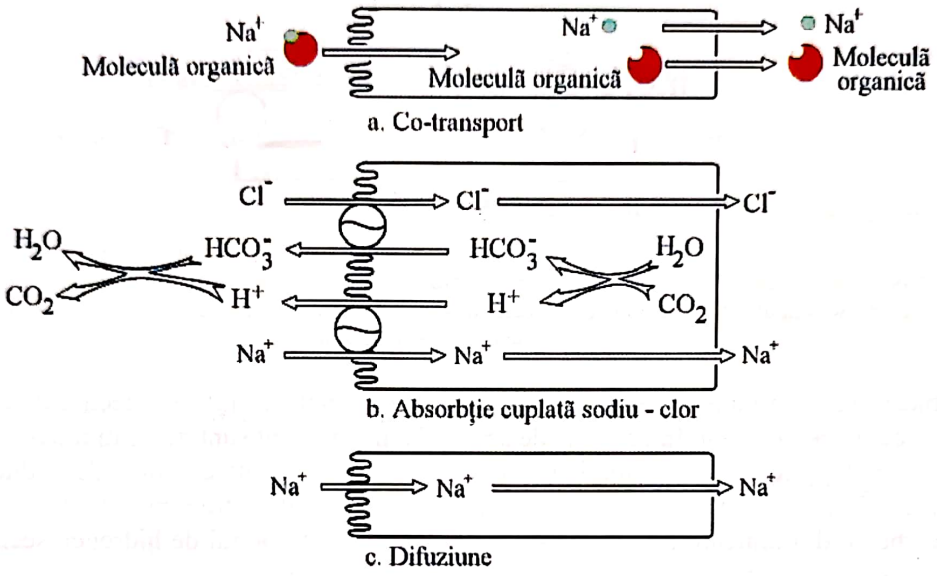


Figura 6.30. Schema celor trei mecanisme de absorbţie a sodiului. a. Mecansimul de co-transport al sodiului împreună cu molecule organice, operaţional în perioada digestiei active şi a absorbţiei; b. Absorbţia cuplată sodiu-clor, mecansim ce implică acţiunea anhidrazei carbonice şi prezenţa pe membrana apicală a mecanismelor de schimb clor-bicarbonat şi sodiu-hidrogen; c. difuziune simplă (cu importanţă minoră) (original).

Absorbţia clorului

Clorul se absoarbe din lumenul intestinal prin trei mecanisme. Unul din acestea este mecanismul de absorbţie al sodiului cuplat cu clorul, discutat deja (fig. 6.31a). Un alt mecanism este cel de absorbţie paracelulară (fig. 6.31b). Transportul paracelular al clorului este posibil datorită gradientului electric. Crearea acestui gradient se datorează absorbţiei glucozei şi a aminoacizilor prin mecanismul de sodiu co-transport. Absorbţia sodiului prin acest mecanism şi eliberarea lui în spaţiile laterale duce la crearea unei sarcini electrice pozitive (cationi de sodiu) faţă de lumen. Anionul de clor din lumenul intestinal trece direct în spaţiile laterale prin joncţiunile strânse, permeabile pentru ioni mici.

Cel de-al treilea mecanism de absorbţie a clorului este prin schimb direct cu bicarbonatul (fig. 6.31c), fără cuplare cu absorbţia sodiului. Prin acest mecanism creşte net concentraţia bicarbonatului în lumenul intestinal, ducând la creşterea valorilor pH-ului.

Absorbţia bicarbonatului

Ionul bicarbonat secretat în lumenul intestinal este recuperat pentru menţinerea echilibrului acido-bazic în organsim. O parte din bicarbonatul secretat în lumenul intestinal este neutralizat de către HCl secretat de stomac. Bicarbonatul rămas după această neutralizare este absorbit în principal în ileon şi colon printr-un mecanism de schimb ionic.

Scanned with OKEN Scanner

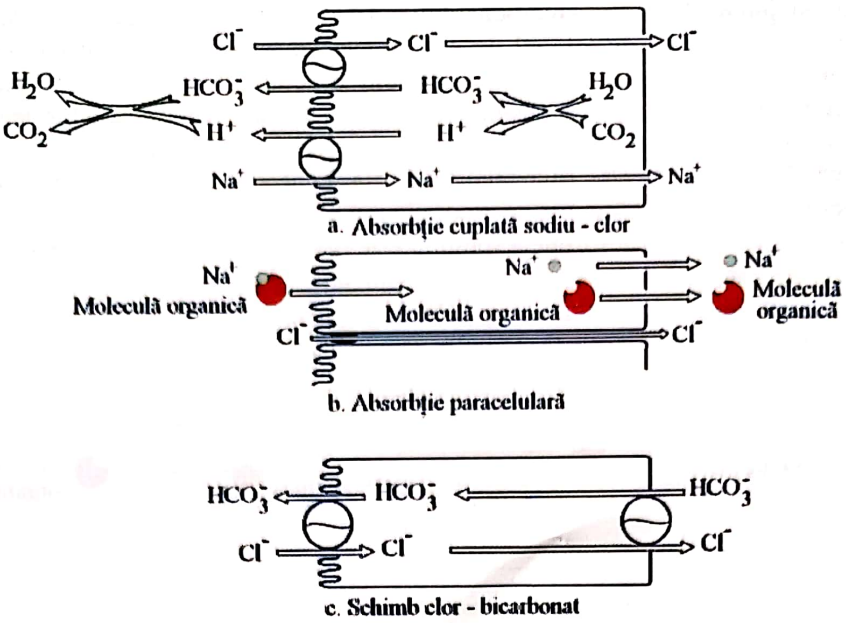


Figura 6.31. Trei mecanisme de absorbție a clorului. a. Absorbția sodiului cuplat cu clorul, dependentă direct de preluarea de sodiu; b. Absorbția paracelulară a clorului, de asemenea în relație cu absorbția sodiului; c. Schimbul clor-bicarbonat, în special în zonele în care secreția de bicarbonat în lumenul intestinal este importantă (original).

Anionii bicarbonat din lumenul intestinal (ileon şi colon) sunt neutralizaţi electric de către cationii de sodiu formând bicarbonat de sodiu. În procesul de absorbție, în enterocit sunt generați inițial ioni de hidrogen şi bicarbonat din H_2O şi CO_2. Apoi, ionii de hidrogen sunt schimbați cu ionii de sodiu prin traversul membranei apicale. În celulă, ionul de sodiu esle neutralizat electric de către ionul bicarbonat rămas, în timp ce ionul de bicarbonat din lumenul intestinal este neutralizat de către ionul de hidrogen secretat (fig. 6.32). Efectul net este absorbția bicarbonatului de sodiu (Cunningham, 1992).

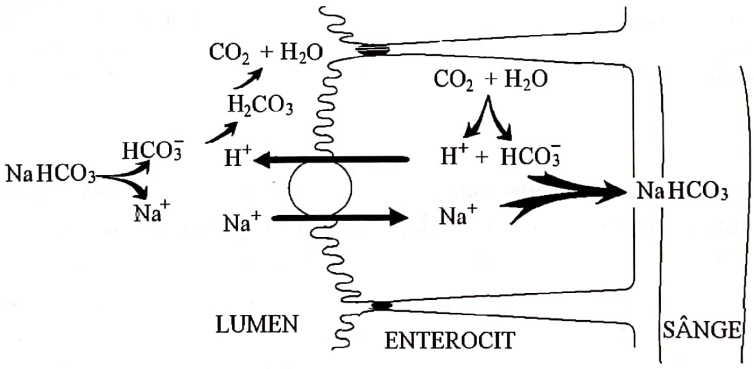


Figura 6.32. Absorbția bicarbonatului de sodiu facilitată de schimbul sodiu-hidrogen prin traversul membranei apicale a enterocitului. Ionul de bicarbonat este regenerat prin activitatea anhidrazei carbonice (original).

Absorbția potasiului

Deşi este un ion important în organism, potasiul se absoarbe din lumenul intestinal numai printr-un mecanism de difuziune pasivă pe cale paracelulară. Spre deosebire de sodiu, potasiul se găseşte din abundenţă în majoritatea surselor de hrană. De aceea concentrația sa în lumenul intestinal este relativ ridicată comparativ cu a sodiului. În plus, potasiul din hrană este concentrat în lumenul intestinal prin efectul absorbției celorlalte substanțe nutritive, a electroliților şi a apei, neînsoțită de absorbția activă a potasiului. Astfel, concentrația luminală a potasiului creşte pe măsura progresării digestiei şi absorbției diferitelor molecule active osmotic. Pe măsură ce concentrația potasiului atinge valori relativ mari, în lumenul intestinal

Scanned with OKEN Scanner

este creat un gradient favorabil difuziunii sale pasive prin peretele epiteliului intestinal. Acest gradient de concentraţie este amplificat de concentraţia scăzută a potasiului în spaţiile laterale. Difuziunea potasiului se face în principal pe cale paracelulară. Absorbţia potasiului este condiţionată de absorbţia apei. În condiţii de diaree, neabsorbţia apei duce la blocarea absorbţiei potasiului prin diluarea luminală a potasiului şi scăderea gradientului său de concentraţie. Intensitatea activităţii diferitelor mecanisme de absorbţie a electroliţilor diferă de-a lungul intestinului.

Absorbţia apei

Apa se absoarbe din intestin prin mecanism pasiv. Trecerea apei din lumenul intestinal în mucoasa intestinală se face pe cale paracelulară sau transcelulară. Mucoasa intestinală permite trecerea liberă şi bidirecţională a apei, sensul de trecere fiind stabilit de presiunea osmotică (vezi mai jos).

Secreţia intestinală de apă şi electroliţi

O parte din apa şi electroliţii din lumenul intestinal provin din secreţiile pancreasului, ficatului şi ale altor organe glandulare. O cantitate considerabilă din apa şi electroliţii intestinali provine, însă, din secreţia directă a tractului gastrointestinal. Întreaga secreţie de apă este osmotică dar crearea gradientului osmotic este rezultatul unor mecanisme pasive sau active.

Creşterea pasivă a presiunii osmotice luminale are loc în timpul digestiei şi duce la secreţie de apă. Hrana care pătrunde în intestin poate fi hiperosmotică datorită compoziţiei în săruri sau alte molecule active osmotic. Unele molecule nutritive neosmotice pot genera prin hidroliză digestivă molecule osmotice. Digestia amidonului, de exemplu, duce la formarea a numeroase molecule de di- şi triglucide active osmotic. Aceste molecule active osmotic determină deplasarea apei din spaţiile laterale în lumenul intestinal. Apa din spaţiile laterale este repede înlocuită de apa din capilarele intestinale, astfel că în final apa din intestin provine din sistemul vascular sanguin. Pe măsura derulării proceselor de digestie şi absorbţie are loc reducerea numărului de molecule active osmotic din lumenul intestinal şi implicit scăderea presiunii osmotice a conţinutului luminal. Absorbţia moleculelor active osmotic determină deplasarea apei prin epiteliul intestinal în sistemul vascular. **Regula cardinală de mişcare a apei în intestin este în sensul menţinerii izoosmozei ingestei, pătrunzând în lumenul intestinal când ingesta este hiperosmotică şi părăsind lumenul intestinal când ingesta este hipoosmotică.**

Secreţia activă a electroliţilor de către criptele Lieberkühn

Spre deosebire de celulele vilozităţilor care au funcţie absorbtivă, celulele criptelor Lieberkühn au funcţie secretorie. Funcţia lor secretorie este datorată unui me-canism de transport al clorului. Mecanismul este similar celui de transport clor-cuplat al sodiului care se desfăşoară în enterocit, cu deosebirea că sensul de transport este inversat. În celulele criptelor Lieberkühn, mecanismul de transport clor-cuplat al sodiului se desfăşoară prin membrana bazolaterală, spre deosebire de celulele viloase, în care se desfăşoară prin membrana apicală. Aceasta are ca efect pomparea sodiului şi clorului din spaţiile laterale în enterocitele criptelor. Pe măsură ce aceşti ioni sunt transportaţi în enterocitul criptal, sodiul este repede pompat înapoi prin activitatea pompei Na^+, K^+ ATP-azice. Clorul se acumulează în schimb în celulă, unde atinge concentraţii relativ mari. Sub acţiunea unor stimuli adecvaţi, canalele de clor din membrana apicală a enterocitului se deschid, iar ionii de clor trec din enterocitul criptal în lumenul criptelor, în direcţia gradientului de concentraţie. Deplasarea anionilor de clor în lumenul criptelor crează atracţia electrică paracelulară a cationilor de sodiu din spaţiile laterale. Apa urmează sodiul şi clorul pe baza presiunii osmotice, pasiv (fig. 6.33). Factorul determinant al activării secreţiei de apă din criptele Lieberkühn este deschiderea **canalelor de clor** din structura membranei apicale a enterocitului. Mecanismul de control al deschiderii acestor canale este insuficient cunoscut. Un factor care intervine în reglarea deschiderii acestor canale este activarea adenilat-ciclazei şi concentraţia intracelulară a adenozinmonofosfatului 3',5' ciclic (AMPc). Creşterea concentraţiei AMPc determină deschiderea canalelor de clor şi implicit stimularea secreţiei de electroliţi şi apă. Activatorul fiziologic al adenilat-ciclazei nu este precis cunoscut, părând a fi

Scanned with OKEN Scanner

peptidul intestinal vasoactiv (VIP). De importanţă medicală deosebită sunt activatorii anormali, nefiziologici, ai adenilat ciclazei din celulele criptelor Lieberkühn, descrişi în literatura de specialitate în legătură cu fiziopatologia diareei.

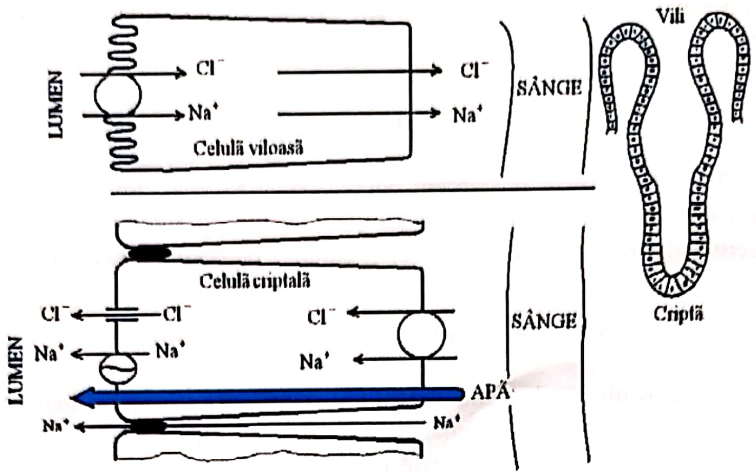


Figura 6.33. Secreţia intestinală de apă şi electroliţi. Clorul este absorbit din spaţiile laterale în lumenul celulelor criptale printr-un mecanism sodiu-cuplat. Eliminarea clorului în lumenul criptal se face ca urmare a deschiderii canalelor de clor. Sodiul este eliminat în lumenul criptal prin mecanism celular activ şi pe cale paracelulară, prin mecanism pasiv. Apa urmează osmotic sodiul şi clorul. În celulele vililor, amplasarea mecanismului de absorbţie a clorului cuplat cu sodiul este inversată de pe membrana bazală pe membrana apicală a enterocitului (original).

Rolul fiziologic al secreţiei de apă şi electroliţi de către criptele Lieberkühn este incomplet cunoscut. Se pare că această secreţie ar interveni în menţinerea concentraţiei sodiului şi apei în apropierea suprafeţei vililor, în timpul absorbţiei prin mecanismul de sodiu co-transport. În anumite perioade ale digestiei, cantitatea totală de sodiu din apropierea suprafeţei absorbtive a vililor este insuficientă pentru a face posibilă absorbţia glucozei şi a aminoacizilor prin mecanismul de sodiu co-transport, secreţia criptelor asigurând un aport suplimentar de sodiu. Conform acestei ipoteze, apa, sodiul şi clorul ar circula de la cripte la vili şi invers în procesul de absorbţie a glucozei şi aminoacizilor într-un veritabil circuit.

Mişcarea apei şi electroliţilor între spaţiile laterale şi capilarele vililor

Apa şi alte nutrimente absorbite pe cale trans- sau paracelulară pătrund în fluidul extracelular al spaţiilor laterale înainte de a ajunge în sistemul vascular. Legile fizice care determină distribuirea apei între fluidele extra- şi intracelulare sunt aceleaşi în vilozităţile intestinale ca şi în alte ţesuturi. Conform legii lui Starling, mişcarea apei este determinată de suma algebrică a forţelor osmotice şi hidrostatice care acţionează asupra ei.

Substanţele nutritive din spaţiile laterale pătrund în capilare prin difuziune. Acţiunea concertată a diferitelor mecanisme de absorbţie duce la concentrarea nutrimentelor în spaţiile laterale. Când concentraţia diferitelor substanţe nutritive în spaţiile laterale depăşeşte concentraţia lor în sânge se crează un gradient favorabil difuzării lor în capilarele sanguine sau limfatice. Difuzarea solviţilor în capilare crează o **presiune osmotică** în stare să atragă apa în capilare (apa urmează solviţii). **Presiunea oncotică** (presiunea osmotică produsă de proteinele plasmatice) tinde să atragă apa în lumenul capilarelor (fig. 6.34). De asemenea, **presiunea hidrostatică** din spaţiile laterale forţează pătrunderea apei în capilare. Presiunea hidrostatică din spaţiile laterale este creată prin efectul osmotic al substanţelor absorbite: pe măsură ce aceste substanţe atrag apa din lumenul intestinal, spaţiile laterale se dilată dezvoltând o anumită presiune hidrostatică. Prezenţa joncţiunilor strânse împiedică întoarcerea apei în lumenul intestinal.

Scanned with OKEN Scanner

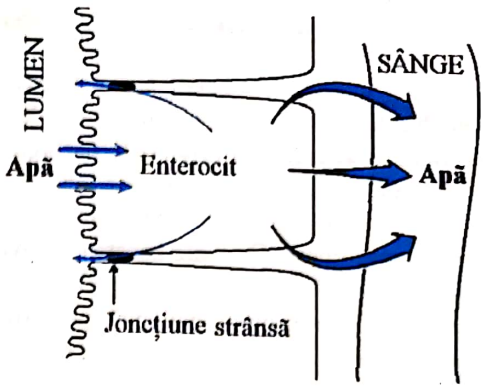


Figura 6.34. Absorbția apei prin spațiile laterale are loc ca efect al presiunii osmotice create de absorbția electroliților. Apa și electroliții absorbiți determină formarea în spațiile laterale a unei presiuni hidrostatice care poate duce la trecerea soluțiilor prin joncțiunile strânse sau prin peretele capilar. În condiții normale, sensul de trecere este cel oferit de rezistența minimă, respectiv spre lumenul capilarelor sanguine, astfel că doar o cantitate redusă de apă trece din spațiile laterale în lumenul intestinal (original).

Factori favorizanți ai circulației sanguine portale hepatice

Sângele arterial care pătrunde in sistemul gastrointestinal străbate două paturi capilare: cel din peretele intestinal și cel din ficat. În majoritatea țesuturilor presiunea hidrostatică arterială a sângelui forțează pătrunderea sângelui în patul capilar. Nu același fenomen are loc și în privința sângelui care pătrunde în ficat, presiunea hidrostatică a acestuia fiind disipată la traversarea capilarelor intestinale. Depășirea acestei situații este datorată intervenției a doi factori:

1. capilarele sinusoide hepatice sunt comparativ mai largi, oferind astfel o rezistență la curgere mai mică; ele funcționează în regim de presiune scăzută ;

2. sângele care părăsește ficatul pătrunde direct în vena cavă caudală. Aici, presiunea negativă toracică produsă de inspirație se transmite și venei cave caudale, favorizând aspirația sângelui din capilarele hepatice. În condiții normale, această situație permite circulația rapidă a sângelui de la intestin la ficat.

Mici dereglări ale funcției circulatorii pot avea un impact grav asupra circulației sanguine gastrointestinale. Astfel, *scăderea capacității de pompare a cordului* îngreunează circulația de întoarcere ceea ce duce la acumularea și creșterea presiunii sângelui în vena cavă caudală. Această creștere a presiunii sângelui în vena cavă caudală interferează circulația sanguină posthepatică, ceea ce are drept consecință reducerea debitului sanguin intestinal al circulației de întoarcere. De asemenea, *creșterea rezistenței capilarelor sinusoide la curgerea sângelui* poate avea efecte negative mari asupra debitului sanguin intestinal, gradientul de presiune în vena portă hepatică fiind mic. Dereglarea circulației sanguine intestinale de întoarcere duce la creșterea presiunii hidrostatice în capilarele vilozităților; aceasta tinde la compensarea forțelor de presiune hidrostatică și osmotică, astfel încât absorbția apei este împiedicată.

Rolul circulației sanguine gastrointestinale în absorbția apei

Vilozitățile intestinale prezintă un sistem circulator în contracurent ce determină creșterea presiunii osmotice în lumenul capilar de la bază spre vârful vililor, ceea ce favorizează absorbția apei în sânge. Sistemul vascular al vilozităților intestinale este alcătuit dintr-o arteriolă care se capilarizează la vârful vilozității. Capilarele confluează în partea inferioară a vilozității. Acest aranjament duce la crearea unui contra-curent circulator sanguin: sângele care coboară prin capilare și venule trece foarte aproape de sângele care urcă prin arteriolă. Deoarece sângele din venule conține substanțe nutritive absorbite, presiunea lui osmotică este mai mare decât a sângelui din arteriola care pătrunde în vilozitate. Această diferență este amplificată și perpetuată de sistemul circulator în contracurent. Presiunea osmotică la vârful vililor este de aproximativ 600 miliosmoli, adică de două ori mai mare decât la baza vilozității. **Sistemul circulator în contracurent al vilozităților intestinale are rolul de a crește presiunea osmotică a sângelui în scopul transportului apei din lumenul intestinal în spațiile laterale și din spațiile laterale în capilare.** Dereglările în funcționarea sistemului venos de drenaj intestinal pot afecta mecanismul de absorbție capilară din vilozități.

Scanned with OKEN Scanner

DIGESTIA ŞI ABSORBŢIA LIPIDELOR

Lipidele sunt substanţe insolubile în apă, principalul mediu în care se desfăşoară majoritatea proceselor biochimice vitale, inclusiv digestia. Pentru a fi hidrolizate de enzime specifice, solubile în apă, lipidele trebuie să suporte un proces de prelucrare prealabilă, motiv pentru care digestia şi absorbţia acestora este tratată într-un capitol separat.

Lipidele constituie o parte însemnată a hranei carnivorelor în timp ce în hrana erbivorelor ponderea lor este neînsemnată. Cu toate acestea, erbivorele au capacitatea de a digera şi absorbi cantităţi considerabile de lipide, mult mai mari decât cele aflate în mod obişnuit în hrana lor. Frecvent, cantităţi suplimentare de lipide sunt introduse în hrana cailor de performanţă sau a vacilor cu producţii mari de lapte. Nou-născuţii tuturor speciilor de mamifere au capacitatea de a digera şi absorbi lipidele, laptele conţinându-le într-un procent ridicat.

Principalele lipide din hrană sunt trigliceride de origine vegetală sau animală. Alte lipide din hrană sunt esteri ai colesterolului de provenienţă animală şi fosfolipide din surse vegetale şi animale.

Digestia şi absorbţia lipidelor poate fi divizată în patru faze: **emulsionarea, hidroliza, formarea de micelii** şi **absorbţia.**

Emulsionarea este procesul de reducere a dimensiunilor picăturilor de lipide până la realizarea de particule fine şi stabile în apă. Emulsionarea începe în stomac, unde lipidele sunt încălzite la temperatura corpului şi supuse acţiunii de melanjare, agitare şi cernere a stomacului distal. Această acţiune a stomacului distal tinde să desfacă globulele de lipide în picături mici care trec în intestinul subţire. Aici, emulsionarea este completată prin acţiunea tensioactivă a *acizilor biliari* şi a *fosfolipidelor.* Acizii biliari şi fosfolipidele reduc tensiunea superficială a lipidelor permiţând fragmentarea în picături fine.

Lipidele emulsionate sunt supuse acţiunii enzimelor hidrolitice. **Hidroliza** trigliceridelor, principalele lipide din hrană, are loc sub acţiunea combinată a enzimelor pancreatice **lipaza** şi **co-lipaza**. Lipaza este secretată de pancreas în forma ei activă. Totuşi, lipaza nu poate ataca direct picăturile emulsionate de lipide deoarece ea nu poate penetra stratul de săruri biliare ce acoperă aceste picături. Lipaza clivează legăturile esterice din poziţiile 1 şi 3 ale trigliceridelor, dar nu atacă legătura esterică centrală, dintr-o moleculă de triglicerid rezultând doi acizi graşi neesterificaţi liberi şi un monoglicerid. În aprecierea parametrilor de activitate ai lipazei, mărimea suprafeţei de contact ia locul concentraţiei de substrat, iar această mărime depinde de gradul de emulsionare a substratului (fig. 6.35).

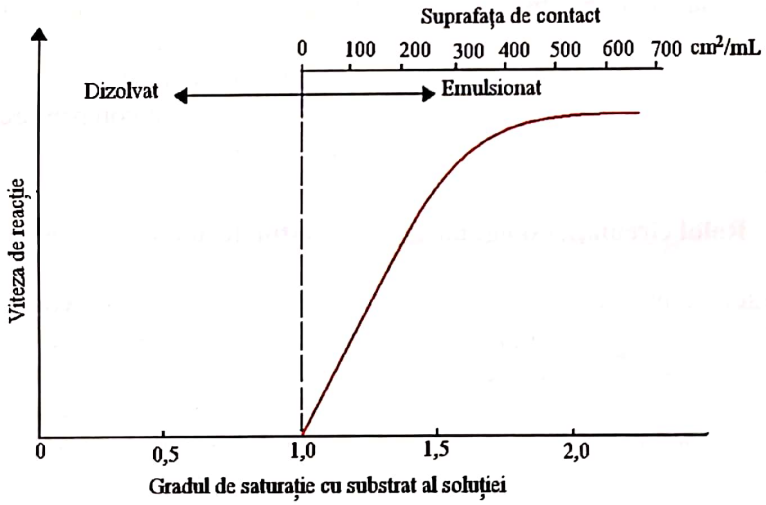


Figura 6.35. Evoluţia activităţii lipazei pe substrat de metil-butirat dizolvat (stânga liniei punctate) şi metil-butirat emulsiont (dreapta liniei punctate). Se constată că această enzimă nu acţionează asupra lipidelor dizolvate. Viteza de reacţie în cazul lipidelor emulsionate creşte cu gradul de emulsionare al acestora (după M. Dixon, *The enzymes*, 1974, redesenat şi modificat).

Aceasta presupune un echilibru între enzima liberă şi cea adsorbită pe interfaţa lichid/substrat. Această particularitate a activităţii lipazei prezintă *importanţă fiziologică*, activitatea acestei enzime fiind condiţionată de gradul de emulsionare a lipidelor sub acţiunea sărurilor biliare şi nu de concentraţia lipidelor

Scanned with OKEN Scanner

dizolvate în conţiuturile compartimentelor digestive. De asemenea, se poate constata că lipaza nu poate acţiona pe lipidele circulante dizolvate din sânge, ci numai pe cele structurate în chilomicroni.

Rolul co-lipazei, un polipeptid relativ scurt, este de a îndepărta de pe suprafaţa picăturilor de lipide acest strat acoperitor, permiţând accesul lipazei.

Produşii de hidroliză ai trigliceridelor (acizi graşi, monogliceride etc.) se combină cu acizii biliari şi fosfolipidele formând **micelii**, mici agregate de acizi biliari şi lipide solubile în apă. Miceliile sunt considerabil mai mici decât picăturile de lipide emulsionate din care provin.

Absorbţia lipidelor

Pe măsură ce miceliile vin în contact cu suprafaţa enterocitelor, componenta lipidică a acestora difuzează prin glicocalix şi membrana apicală, fără implicarea unui sistem special de transport. Produşii de digestie ai lipidelor sunt solubili în matricea de fosfolipide a membranei enterocitare putând difuza liber spre interiorul enterocitului.

Transportul lipidelor prin enterocit

Lipidele absorbite sunt împachetate în chilomicroni înainte de a părăsi enterocitul (fig. 6.36). După traversarea membranei apicale, lipidele absorbite sunt repede preluate de către *molecule-cărăuş* şi transportate intracelular la reticulul endoplasmic. Ajunse la reticulul endoplasmic, în majoritate, lipidele sunt esterificate formând trigliceride şi fosfolipide. Lipidele reesterificate sunt apoi împachetate în **chilomicroni**. Chilomicronii sunt structuri sferice cu un centru de trigliceride şi colesteride şi o suprafaţă de fosfolipide şi colesterol. Moleculele de fosfolipide şi colesterol sunt poziţionate cu extremitatea hidrofobă către porţiunea centrală a chilomicronului şi cu extremitatea hidrofilă către suprafaţa acestuia, aranjament ce conferă chilomicronului proprietatea de solubilitate în apă. La suprafaţa chilomicronilor se află şi mici molecule proteice. Aceste proteine au rolul de a stabiliza chilomicronul.

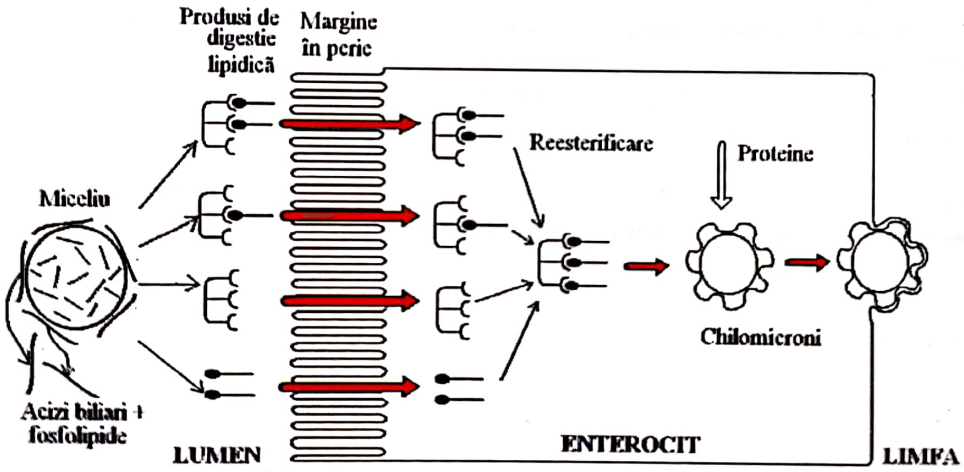


Figura 6.36. Mecanismul de absorbţie a lipidelor din micelii cu formare intermediară de chilomicroni. Pe măsură ce miceliile vin în contact strâns cu membrana apicală a enterocitului, constituenţii acestora, cu excepţia acizilor biliari, difuzează prin membrană în enterocit. Aici, trigliceridele sunt resintetizate din acizi graşi şi monogliceride. Trigliceridele sunt apoi împachetate în chilomicroni în vederea transportului în afara celulei. Suprafaţa chilomicronilor este acoperită cu fosfolipide, colesterol şi proteine.

După formare, chilomicronii sunt eliminaţi din enterocit prin membrana bazolaterală în spaţiile laterale. Spre deosebire de majoritatea substanţelor nutritive care ajung în spaţiile laterale, chilomicronii au diametrul prea mare pentru a trece prin peretele capilarelor sanguine intestinale, de aceea nu pot fi absorbiţi în circulaţia sanguină portală. În schimb, chilomicronii traversează peretele capilarelor limfatice, ajungând în canalul toracic. Canalul toracic drenează limfa în vena cavă caudală, pe această cale chilomicronii ajungând în circulaţia sanguină (fig. 6.37). Prezenţa chilomicronilor în limfă conferă acesteia un aspect albicios, opac, pe toată perioada absorbţiei lipidelor. Un tain bogat în lipide determină apariţia acestui aspect chiar şi în plasma sanguină. Aspectul particular albicios al limfei şi plasmei sanguine determinat de prezenţa chilomi-

Scanned with OKEN Scanner

cronilor dispare în 1–2 ore de la finalizarea digestiei, ceea ce este cunoscut sub numele de *clarificare* a plasmei. Cu excepţia circulaţiei sanguine a colonului terminal şi a rectului, sângele venos provenind din tractul gastrointestinal este drenat în vena portă hepatică, trecând prin ficat înainte de a ajunge în vena cavă. Existenţa acestui sistem circulator face ca sângele încărcat cu substanţe nutritive care părăseşte intestinul să poată fi prelucrat astfel încât compoziţia sa la pătrunderea în diferite ţesuturi să rămână relativ constantă.

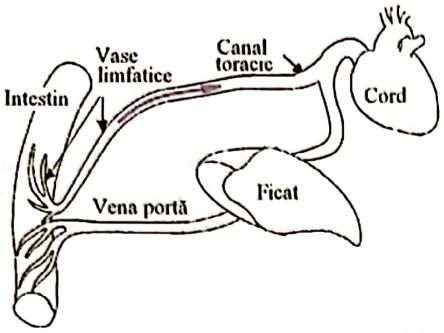


Figura 6.37. Transportul limfatic al lipidelor absorbite (săgeata roz) ocoleşte ficatul, acestea pătrunzând în sânge prin canalul toracic. Sângele enteric este drenat în vena portă şi condus la ficat înainte de a ajunge la cord.

Mecanismul de absorbţie a acizilor biliari

Toate componentele din structura miceliilor difuzează în enterocit, exceptând acizii biliari. Aceştia rămân în lumenul intestinal şi ajung în ileon în stare liberă. Ileonul posedă un mecanism specifial de sodiu co-transport al acizilor biliari. Ca urmare a activităţii acestui mecansim, aproape întreaga cantitate de acizi biliari din ileon este recuperată. După reabsorbţie, acizii biliari sunt transportaţi direct la ficat prin vena portă. Ficatul extrage acizii biliari din sângele portal astfel încât concentraţia acestora în circulaţia sistemică este redusă. Acizii biliari extraşi de către ficat sunt recirculaţi prin intermediul bilei, constituind *ciclul enterohepatic al acizilor biliari*. Întreaga cantitate de acizi biliari este recirculată de câteva ori pe zi.

CREŞTEREA ŞI DEZVOLTAREA EPITELIULUI INTESTINAL

Lungimea vilozităţilor intestinale este determinată de rata multiplicărilor şi rata descuamărilor enterocitelor din structura acestora. Multiplicarea enterocitelor are loc numai la baza vilozităţilor, în criptele Lieberkühn. Descuamările enterocitare au loc la vârful vilozităţilor. Enterocitele criptelor Lieberkühn au cea mai ridicată rată de regenerare din întregul corp. La animalele adulte, regenerarea enterocitelor este procesul care solicită cel mai mare aport de aminoacizi din organism. Pe măsură ce enterocitele criptale se multiplică, ele migrează împingând celelalte enterocite spre vârful vilozităţilor. În acelaşi timp, noile enterocite se maturează, trecând de la starea de celule relativ nediferenţiate la cea de celule înalt specializate în funcţia de absorbţie. Rata de multiplicare a celulelor criptale este stimulată de unii hormoni gastrointestinali (gastrina, colecistokinina şi enteroglucagonul). Creşterea apetitului şi a ingestiei de hrană determină hipersecreţia acestor hormoni gastrointestinali, care la rândul lor stimulează proliferarea celulelor criptale însoţită de creşterea vilozităţilor. Hipertrofia vilozităţilor are ca efect creşterea capacităţii de digestie şi absorbţie.

DIGESTIA LA NOU-NĂSCUT

Distrugerea prin hidroliză a proteinelor din hrana ingerată este în general în beneficiul animalului nu numai din punct de vedere nutritiv ci şi din punct de vedere toxicologic şi alergic. Proteinele din hrană, potenţial toxice sau alergice, sunt distruse înainte de a fi absorbite. La unele specii cum ar fi calul, oaia, vaca şi scroafa, anticorpii esenţiali nu trec de la mamă la făt prin placentă, aşa cum trec, de exemplu, la primate. Nou-născuţii acestor specii nu beneficiază de o protecţie antiinfecţioasă prin anticorpi materni furnizaţi transplacentar. La aceste specii, până la maturizarea sistemului imunologic propriu, anticorpii materni sunt furnizaţi prin colostru, secreţie a glandei mamare specifică primelor zile post-partum (vezi capitolul 11, *Reproducţia şi Lactaţia*, subcapitolul *Colostrul*). La naştere, intestinul poate absorbi proteine din hrană nealterate digestiv (inclusiv anticorpi materni). Absorbţia proteinelor nealterate este posibilă datorită următoarelor facilităţi oferite de tractul gastrointestinal al nou-născutului:

1. secreţia de HCl stomacal începe cu o întârziere de câteva zile de la fătare;
2. secreţia de proteaze pancreatice demarează la câteva zile de la fătare;
3. colostrul conţine inhibitori tripsinici;

Scanned with OKEN Scanner

4. epiteliul intestinal prezintă în structura sa enterocite capabile să „înghită" proteine întregi pe care le descarcă în spaţiile laterale. Aceste enterocite dispar în primele 24 de ore de la fătare.

O altă particularitate digestivă a nou-născuţilor este cea a secreţiei de lactază. Toate mamiferele prezintă, la fătare, o intensă activitate lactazică. În contrast, enzima care digeră produşii finali de hidroliză ai amidonului, maltaza, lipseşte complet sau este slab activă. Pe măsura apropierii înţărcării, secreţia de lactază scade, crescând în schimb secreţia de maltază, permiţând trecerea la digestia maltozei.

DIGESTIA FERMENTATIVĂ

În digestia fermentativă, substratul nutritiv este descompus tot prin acţiunea enzimelor. Deosebirile majore faţă de digestia glandulară constau în originea bacteriană a enzimelor şi rata redusă de descompunere enzimatică.

Digestia fermentativă se desfăşoară în compartimente poziţionate anterior sau posterior stomacului glandular. Compartimentele poziţionate anterior stomacului, prestomacurile, sunt mai dezvoltate la rumegătoare şi camelide. Există numeroase variaţii de specie cu privire la gradul de dezvoltare al prestomacurilor. La unele specii, printre care iepurele, calul, porcul, şobolanul, compartimentele prestomacale lipsesc complet. La aceste specii, însă, stomacul prezintă o zonă aglandulară dezvoltată, în care se desfăşoară o oarecare activitate fermentativă. Compartimentele fermentative poziţionate posterior stomacului şi intestinului subţire sunt cecumul şi colonul, părţi componente ale intestinului gros. Deşi aceste compartimente fermentative post-stomacale prezintă imense diferenţe anatomice în funcţie de specie, între ele există o similaritate funcţională. Prestomacurile şi intestinul gros asigură condiţii optime de pH, temperatură, umiditate, presiune osmotică şi potenţial oxidoreductor pentru supravieţuirea microbilor. De asemenea, tranzitul prin aceste compartimente este destul de lent pentru a permite menţinerea unui număr optim de microbi: un raport corespunzător între cantitatea de microbi formată prin proliferare şi cea eliminată prin tranzit.

ECOSISTEMUL FERMENTATIV MICROBIAN PRESTOMACAL

Populaţia microbiană prestomacală numără aproape 30 de specii bacteriene (tabelul 6.4) precum şi câteva specii de fungi şi protozoare. Numărul total de bacterii din conţinutul ruminal şi cel cecal este cuprins între 10^{10}–10^{11} per gram. Majoritatea bacteriilor aparţin unor specii strict anaerobe. Fungii ar avea rol în digestia peretelui celular vegetal. Protozoarele sunt în număr de 10^4–10^6 *per* gram de conţinut ruminal. Deşi protozoarele sunt în număr mult mai redus decât bacteriile, masa lor totală este aproximativ egală cu cea bacteriană. În majoritate, protozoarele sunt ciliate (genurile *Isotricha* şi *Entodinium*) sau flagelate.

Abilităţile fermentative ale populaţiei de protozoare sunt similare cu cele ale bacteriilor. Protozoarele ingeră un mare număr de bacterii ţinând sub control densitatea acestora. Activitatea fermentativă a protozoarelor din conţinutul ruminal este nesemnificativă din punct de vedere al bilanţului nutritiv, rumegătoarele putând supravieţui în lipsa lor. Astfel, rolul protozoarelor în echilibrul ecologic ruminal este minor. Un rol relativ important al protozoarelor ar fi diminuarea vitezei de digestie fermentativă a unor substraturi. Ele ingeră molecule de amidon şi proteine din conţinutul ruminal pe care le stochează în organismul lor protejându-le de acţiunea enzimelor fermentative bacteriene. Amidonul şi proteinele rămân în corpul protozoarelor până când acestea sunt puse la dispoziţia enzimelor din intestinul subţire. Reţinerea amidonului în corpul protozoarelor este benefică organismului gazdă, în acest fel protozoarele modulând rata lui de digestie.

Relaţii de cooperare între speciile bacteriene

Produşii de catabolism ai unor specii bacteriene servesc ca substrat pentru alte specii bacteriene. De exemplu, între speciile *Ruminococcus albus* şi *Bacteroides ruminicola* există un sinergism: *R. albus* este celulozolitic, dar nu poate digera proteine în timp *ce B. ruminicola* poate digera proteine dar nu digeră

Scanned with OKEN Scanner

celuloză. Când trăiesc în acelaşi mediu, *R. albus* asigură hexozele pentru cerinţele energetice ale *B. ruminicola* în timp ce *B. ruminicola* asigură, prin digestia proteinelor, amoniac şi acizi graşi cu catenă ramificată pentru creşterea *R. albus*. Numeroase specii bacteriene produc vitamine din **complexul B** necesare desfăşurării proceselor metabolice ale tuturor speciilor bacteriene rumino-ceco-colice.

Tabelul 6.4

Gruparea speciilor bacteriene ruminale în funcţie de substraturile lor fermentate (după Cunningham, J.G., *Textbook of veterinary physiology*, 1992)

Specii celulozolitice *Bacteroides succinogenes* *Ruminococcus flavefaciens* *Ruminococcus albus* *Butyrivibrio fibrisolvens* **Specii hemicelulozolitice** *Butyrivibrio fibrisolvens* *Bacteroides ruminicola* *Ruminococcus sp.* **Specii pectinolitice** *Butyrivibrio fibrisolvens* *Bacteroides ruminicola* *Lachnospira multiparus* *Succinivibrio dextrinosolvens* *Treponema bryantii* *Streptococcus bovis* **Specii amilolitice** *Bacteroides amylophilus* *Streptococcus bovis* *Succinomonas amylolytica* *Bacteroides ruminicola* **Specii ureolitice** *Succinivibrio dextrinosolvens* *Selenomonas* sp. *Bacteroides ruminicola* *Ruminococcus bromii* *Butyrivibrio* sp. *Treponema* sp.	**Specii producătoare de metan** *Methanobrevibacter ruminantium* *Methanobacterium formicicum* *Methanomicrobium mobile* **Specii utilizatoare de glucoză** *Treponema bryantii* *Lactobacillus vitulinus* *Lactobacillus ruminus* **Specii utilizatoare de acizi organici** *Megasphaera elsdenii* *Selenomonas ruminantium* **Specii proteolitice** *Bacteroides amylophilus* *Bacteroides ruminicola* *Butyrivibrio fibrisolvens* *Streptococcus bovis* **Specii producătoare de amoniac** *Bacteroides ruminicola* *Megasphera elsdenii* *Selenomonas ruminantum* **Specii utilizatoare de lipide** *Anaerovibrio lipolytica* *Butyrivibrio fibrisolvens* *Treponema bryantii* *Eubacterium* sp. *Fusocillus* sp. *Micrococcus* sp.

SUBSTRATURILE ŞI PRODUSELE DIGESTIEI FERMENTATIVE

Principala sursă de hrană a erbivorelor este reprezentată de frunzele şi tulpinile plantelor. Pentru înţelegerea mai uşoară a proceselor fermentative desfăşurate de bacterii considerăm utilă o scurtă comparaţie între structura celulei vegetale şi a celei animale. La nivel celular, diferenţa majoră a celulei vegetale faţă de cea animală este prezenţa peretelui celular. Peretele celulei vegetale are structură poliglucidică. Aceeaşi structură este prezentă şi în spaţiile intercelulare ale frunzelor şi tulpinei, conferind acestor organe vegetale rigiditatea specifică. Structura peretelui celular al plantelor poate fi comparată cu cea a ţesutului conjunctiv animal. Fibrele de celuloză conferă rezistenţă mecanică similar celor de colagen. Hemiceluloza, pectina şi lignina au rol de cimentare a fibrelor de celuloză, similar acidului hialuronic şi condroitin-sulfatului din ţesutul conjunctiv animal. Cu excepţia ligninei, toate aceste substanţe fac parte din grupa glucidelor.

Celuloza este un poliglucid neramificat alcătuit din molecule de glucoză unite prin legături β-1,4-glicozidice. Hemiceluloza şi pectina au, de asemenea, în structura lor monoglucide. Aceste poliglucide nu pot fi digerate de enzimele secretate de glandele digestive ale animalului gazdă. Sunt digerate în schimb de enzimele ecosistemului microbian care le descompune până la monomerii componenţi. Monoglucidele rezultate în urma procesului de hidroliză enzimatică sunt utilizate în metabolismul bacterian pentru creştere

Scanned with OKEN Scanner

şi multiplicare, şi nu de animalul gazdă. Lignina este digerată doar în redusă măsură de către sistemele enzimatice microbiene. În plus, aceasta încastrează celelalte poliglucide protejându-le de acţiunea enzimelor microbiene. Importanţa ei pentru digestie constă în faptul că pe măsură ce plantele înaintează în vârstă, concentraţia de lignină creşte, reducând digestibilitatea glucidelor din plante.

Amidonul, proteinele şi grăsimile din plante constituie, de asemenea, resurse energetice pentru populaţiile microbiene. Faptul că proteinele şi lipidele din plante suportă, în prestomacuri, acţiunea alterativă microbiană, înainte de a ajunge în stomacul glandular, constituie un dezavantaj energetic pentru animalul gazdă.

DIGESTIA FERMENTATIVĂ A GLUCIDELOR ÎN PRESTOMACURI

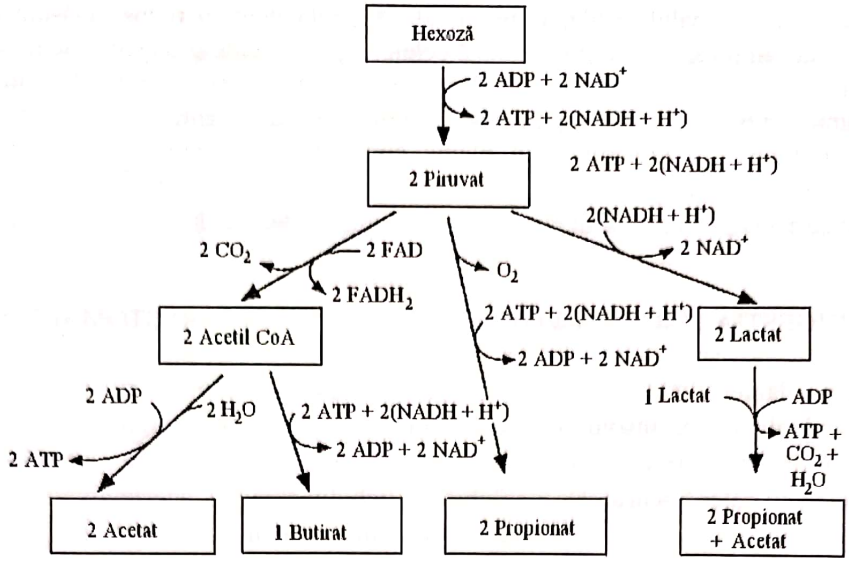
Glucidele din plantele ingerate ajunse în rumen sau intestinul gros sunt atacate de hidrolaze microbiene. În cazul glucidelor insolubile are loc iniţial aderarea bacteriilor la suprafaţa acestora, apoi eliberarea enzimelor digestive. În urma atacului enzimatic are loc eliberarea de glucoză şi alte monoglucide precum şi poliglucide cu catenă scurtă. Deşi solubile în lichidul ruminal, aceste glucide nu sunt la dispoziţia animalului gazdă deoarece nu se absorb. Glucoza şi alte monoglucide se absorb însă prin peretele celulelor microbiene şi intră în ciclul glicolitic anaerob microbian, acelaşi cu cel desfăşurat în celulele animalelor superioare. În acest ciclu, dintr-o moleculă de glucoză rezultă două molecule de acid piruvic, energia rezultată fiind încorporată în sinteza a două molecule de ATP şi în reducerea a două molecule de NAD^+ la NADH. Energia potenţială înmagazinată în sinteza celor două molecule de ATP nu este disponibilă animalului gazdă, ci este utilizată de către microbi pentru creştere şi multiplicare.

Dacă digestia fermentativă ar avea loc în condiţii de aerobioză (ceea ce nu se întâmplă) acidul piruvic rezultat ar intra în ciclul lui Krebs, unde ar fi descompus până la CO_2 şi H_2O. De asemenea, NADH ar fi oxidat de către sistemul citocrom oxidază cu producerea de ATP şi regenerarea NAD. Condiţiile de mediu fiind însă anaerobe, piruvatul format ia alte căi metabolice, iar oxidarea NADH ca şi a altor cofactori ($FADH_2$) se face prin alte mecanisme. Dacă un astfel de mecanism nu ar fi existat, toţi aceşti cofactori oxidaţi ar fi fost repede reduşi iar metabolismul s-ar fi blocat. Deoarece oxigenul atmosferic lipseşte, alţi compuşi servesc ca acceptori de electroni pentru oxidarea cofactorilor enzimatici.

În digestia fermentativă, piruvatul poate acţiona ca acceptor de electroni, contribuind la regenerarea NAD. De asemenea, bioxidul de carbon poate fi redus la metan acceptând electroni pentru regenerarea NAD sau FAD (*flavin adenin dinucleotid*). Căile de metabolizare a acidului piruvic în condiţii de anaerobioză sunt redate în fig. 6.38. Produşii finali de digestie fermentativă a acidului piruvic în aceste condiţii sunt acizi graşi volatili (AGV): acidul acetic, acidul propionic şi acidul butiric, sub forma lor disociată: acetat, propionat, butirat. Alţi acizi graşi volatili formaţi în cursul digestiei fermentative a acidului piruvic în cantităţi mici, dar importanţi din punct de vedere metabolic sunt acizii valeric, isovaleric, isobutiric şi 2-metil butiric. Producerea acidului propionic prin reducerea acidului piruvic eliberează oxigen, care va fi utilizat în oxidarea excesului de NADH rezultat în procesul de formare a acizilor acetic şi butiric. Producerea acidului acetic conduce la formarea de ATP, nu şi la regenerarea NAD^+ din NADH, ca în cazul acidului propionic. În cazul producerii acidului acetic, NAD^+ este regenerat prin formarea de hidrogen liber, utilizat în reducerea CO_2 la metan şi apă. Astfel, există o relaţie directă între producerea de acid acetic şi producţia de metan: creşterea cantităţii de acid piruvic dirijat pe calea sintezei de acid acetic determină creşterea producţiei de metan. De asemenea, există o relaţie între producţia de metan şi cea de acid propionic: pe măsură ce căile de metabolizare a piruvatului sunt dirijate pe calea sintezei de acid propionic, scade producţia de metan.

Sinteza metanului în mediul ruminal este facilitată de activitatea bacteriilor metanoformatoare, cum ar fi *Methanobacterium ruminantium*. *M. ruminantium* este o bacterie foarte sensibilă la condiţiile de mediu. Când aceste condiţii nu îi sunt favorabile, producerea de metan este redusă, ceea ce duce la comutarea căilor metabolice de catabolizare a acidului piruvic în direcţia formării de acid propionic. Principalele condiţii care determină inhibarea activităţii bacteriilor metanoformatoare sunt: un nivel ridicat al ingestei, furaje fin prelucrate mecanic şi un conţinut ridicat în amidon al acestora. În aceste condiţii, rata producerii de metan este redusă, scăzând producţia de acid acetic şi crescând cea de acid propionic.

Scanned with OKEN Scanner



Producția netă (în moli) dintr-un mol de glucoză

ADP:	4	3	4	3
(NADH; $FADH_2$):	4	2	0	0
O_2:	0	0	1	0

Formarea de cofactori oxidați prin reducerea CO_2 de către bacterii metanogene:

$$NADH^+ + H^+ \rightarrow NAD^+ + H_2$$
$$4H_2 + CO_2 \rightarrow CH_4 + H_2O$$

Generarea de cofactori oxidați de către oxigenul molecular:

$$2(NADH + H^+) + O_2 \rightarrow NAD^+ + 2H_2O$$

Figura 6.38. Sinteza acizilor graşi volatili în biomasa ruminală şi în cea a intestinului gros. Metanul este necesar în procesul de producție a cofactorilor oxidați pe căile de sinteză a acetatului şi butiratului, nu şi a propionatului. Oxigenul rezultat în sinteza propionatului este utilizat în oxidarea cofactorilor (după Cunningham, J.G., *Handbook of veterinary physiology*, W.B. Saunders, 1992).

Raportul între concentrațiile acizilor acetic:propionic:butiric din lichidul ruminal este de 70:20:10 în cazul furajelor bogate în celuloză şi 60:30:10 în cazul furajelor bogate în amidon. Producția totală de AGV este mai mare în cazul furajelor bogate în amidon decât în cazul furajelor bogate în celuloză.

Importanța AGV pentru metabolismul animalului gazdă

AGV sunt produşi finali ai catabolismului bacterien anaerob aşa cum CO_2 şi H_2O sunt produşi finali ai catabolismului aerob. AGV reprezintă o sursă energetică importantă pentru erbivore, similară glucozei pentru omnivore (propionatul fiind singurul AGV precursor al glucozei în procesele de gluconeogeneză). AGV furnizează animalului gazdă 60–80% din energia necesară.

DIGESTIA FERMENTATIVĂ A PROTEINELOR ÎN PRESTOMACURI

Pe măsura pătrunderii în biomasa fermentativă ruminală, proteinele sunt atacate de către proteazele bacteriene extracelulare. Aceste enzime sunt în cea mai mare parte endopeptidaze „*trypsin-like*" care hidrolizează proteinele din furaje până la peptide. Peptidele formate sunt absorbite prin traversul peretelui corpului microbian printr-un mecanism identic cu cel al absorbției glucozei prin traversul peretelui digestiv. În corpul microbian, peptidele sunt hidrolizate la aminoacizi, care sunt folosiți pentru sinteza de proteină

proprie sau sunt dezaminaţi şi utilizaţi pentru sinteza AGV majori. Din aminoacizii cu catenă ramificată rezultă AGV cu catenă ramificată:

$$\text{valină} + 2H_2O \rightarrow \text{izobutirat} + NH_3 + CO_2$$
$$\text{leucină} + 2H_2O \rightarrow \text{izovalerat} + NH_3 + CO_2$$
$$\text{izoleucină} + 2H_2O \rightarrow \text{2-metilbutirat} + NH_3 + CO_2$$

AGV cu catenă ramificată sunt factori de creştere pentru unele specii bacteriene. Multe specii microbiene sunt capabile să utilizeze aminoacizi rezultaţi din hidroliza proteinelor furajere Alte specii care sintezează aminoacizi folosind amoniac şi diferiţi produşi intermediari ai metabolismului AGV. Pentru sinteza aminoacizilor cu catenă ramificată, aceste specii bacteriene utilizează AGV cu catenă ramificată. Printre acestea se numără în principal speciile bacteriene celulozolitice.

EFECTUL RAPORTULUI PROTEINE/GLUCIDE AL HRANEI ASUPRA ECHILIBRULUI METABOLIC AL FLOREI RUMINALE

Deoarece cea mai mare parte a proteinei furajere este fermentată în rumen, rumegătoarele depind în mare parte de aportul proteic microbian. Masa microbiană ajunge în abomasum şi intestinul subţire punând la dispoziţia animalului gazdă proteina proprie. Eficienţa acestui aport depinde de cantitatea de bacterii transportată în abomasum. Aceasta la rândul ei depinde de rata de creştere microbiană, dependentă de aportul nutritiv furajer şi de rata de evacuare ruminală.

Pentru a înţelege mai bine efectul raportului proteină/glucide asupra activităţii bacteriene redăm mai jos reacţia generală de activitate ruminală:

$$\text{glucoză} + \text{peptide} = \text{microbi} + \text{AGV} + NH_3 + CH_4 + CO_2$$

Glucoza reprezintă glucidele, iar peptidele – substanţele proteice.

Ecuaţia este în permanent echilibru. Variază doar distribuţia produşilor de reacţie în funcţie de concentraţia diferitelor substraturi (fig. 6.39). Pentru proliferarea microbiană sunt necesare în principal energie şi azot. Energia este furnizată de catabolizarea glucidelor şi peptidelor, în timp ce azotul este furnizat doar de peptide.

Când aportul de glucide şi peptide este echilibrat (fig. 6.39a), energia pentru creşterea microbiană provine în principal din catabolizarea glucidelor (a glucozei), proteinele furajere fiind utilizate pentru *sinteza* de proteină microbiană. În aceste condiţii este favorizată proliferarea microbiană însoţită de o redusă producţie de amoniac. Fermentarea glucozei furnizează energia necesară creşterii masei microbiene. Producţia de amoniac este scăzută datorită faptului că majoritatea azotului peptidic este încorporată în proteina microbiană.

Când aportul glucidic este mare comparativ cu cel proteic (fig. 6.39b) există o cantitate mare de energie, dar insuficient azot pentru a suporta proliferarea microbiană. În acest caz, utilizarea de către microbi a energiei este ineficientă, orientată mai degrabă pentru supravieţuirea celulelor microbiene decât pentru proliferarea acestora. Supravieţuirea microbilor determină o oarecare fermentare a glucozei, cu producerea unei cantităţi moderate de AGV, dar producţia de celule microbiene şi amoniac este redusă.

Ultima situaţie posibilă este cea în care aportul de proteină este ridicat comparativ cu cel de glucide (fig. 6.39c). În acest caz există cantităţi suficiente de azot pentru a suporta creşterea şi proliferarea microbiană, aceste procese fiind, însă, limitate de aportul energetic insuficient. Această situaţie forţează microbii să utilizeze peptidele ca sursă de energie în locul producerii de masă proteică. Rata de creştere şi proliferare microbiană este redusă, iar producţia de AGV este moderată, procesele fermentative fiind orientate spre supravieţuirea microbilor. Majoritatea cantităţii de AGV provine din catabolizarea peptidelor. Metabolismul grupărilor aminice este şuntat spre sinteza de amoniac.

Raportul glucide/proteine are, astfel, un impact imens asupra proliferării microbiene. Acest echilibru este cuantificat în grame de masă microbiană (Y) produsă per mol de substrat energetic. În mod convenţional, substratul la care se raportează valoarea lui Y este ATP: Y_{ATP}. Astfel, masa microbiană este exprimată ca $Y_{ATP} = x$, unde x reprezintă grame de recoltă microbiană produsă per mol de ATP. Valorile lui Y_{ATP} variază între 10 şi 20 grame microbi *per* mol de ATP consumat. Disponibilul de azot, proteic sau neproteic, are un efect important asupra Y_{ATP}: când proliferarea microbiană este redusă prin nivelul scăzut al disponibilului de azot, o cantitate mare de ATP este utilizată pentru supravieţuirea microbiană, şi nu pentru creştere; astfel, numărul de celule microbiene produse per mol de ATP este mic, iar valoarea lui Y_{ATP} este scăzută.

Scanned with OKEN Scanner

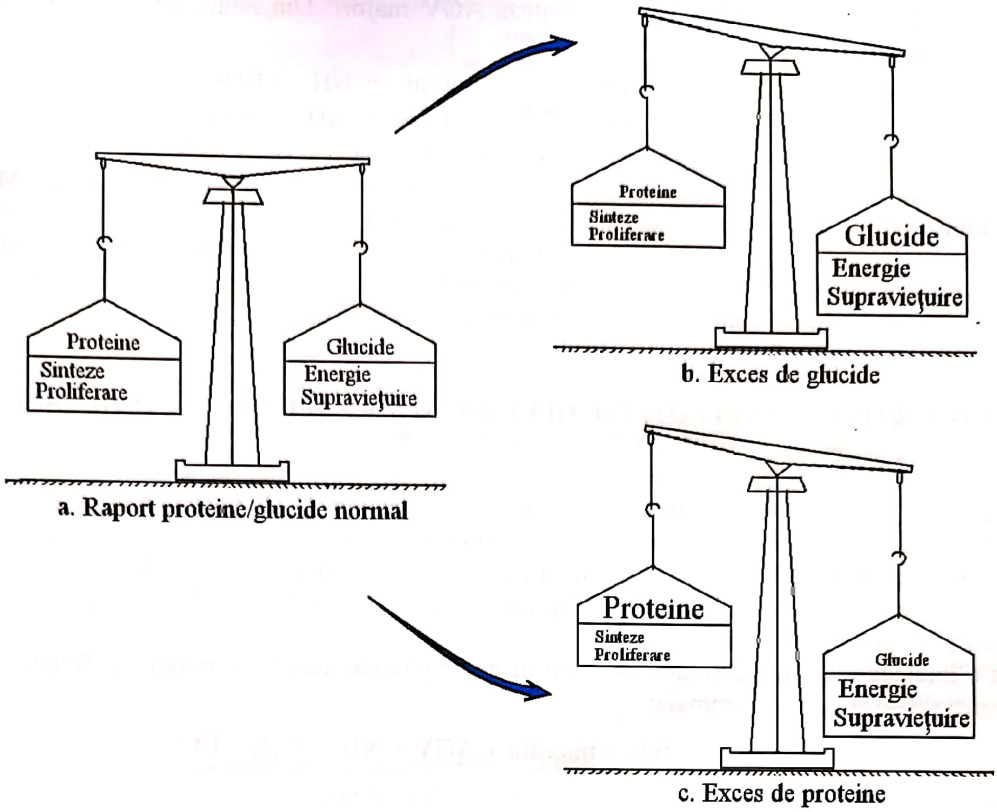


Figura 6.39. Efectul raportului proteine/glucide al hranei asupra echilibrului metabolic al florei ruminale. Procentul de energie utilizat în sinteza de proteină sau în consumul celular se schimbă în funcţie de balanţa proteine – glucide a raţiei furajere: a – echilibrul metabolic al florei ruminale este asigurat de un anumit raport între cantitatea de glucide şi cea de proteine ingerate ; b şi c – excesul fie de glucide, fie de proteine în hrană are acelaşi efect de dezechilibrare metabolică a florei ruminale. Efectul acestui dezechilibru se manifestă în scăderea capacităţii de sinteză şi proliferare a masei microbiene (original).

UTILIZAREA AZOTULUI NEPROTEIC ŞI A SULFULUI ANORGANIC DE CĂTRE MICROORGANISMELE RUMINALE

În prezenţa unei cantităţi suficiente de glucide, majoritatea speciilor microbiene pot sintetiza proteine pornind de la amoniac, nitraţi sau uree. Această posibilitate este exploatată economic prin introducerea în hrana rumegătoarelor a unor surse de azot neproteic (uree). Ureea este un produs de catabolism proteic format în ficat. La rumegătoare, amoniacul utilizat în sinteza ureei provine din dezaminarea aminoacizilor endogeni sau/şi din absorbţia ruminală. Amoniacul, toxic pentru organism, este absorbit din rumen şi transportat prin circulaţia portală la ficat, astfel încât doar în mici cantităţi ajunge în circulaţia sistemică. La monogastrice, ureea este excretată aproape în exclusivitate de către rinichi. La rumegătoare, ureea este excretată şi de către rumen fie direct prin traversul peretelui ruminal, fie pe calea glandelor salivare (fig. 6.40). În rumen, ureea este rapid descompusă rezultând amoniac. Direcţia de deplasare a azotului neproteic, din sânge spre rumen, sub formă de uree, sau din rumen în sânge, sub formă de amoniac, depinde de concentraţia sa ruminală. Când raportul azot/glucide este crescut are loc o creştere a concentraţiei ureei sanguine şi o pierdere ridicată de azot pe cale renală. Când în rumen predomină glucidele comparativ cu amoniacul, fluxul dominant al ureei este dinspre sânge spre rumen. În aceste condiţii, majoritatea ureei sanguine provine din catabolizarea proteinelor endogene ale animalului gazdă. O cantitate din această uree trece în rumen, fiind utilizată în producerea de amoniac şi ulterior proteină microbiană. Astfel, în condiţiile unei furajări sărace în proteină, rumegătoarele conservă eficient azotul.

Scanned with OKEN Scanner

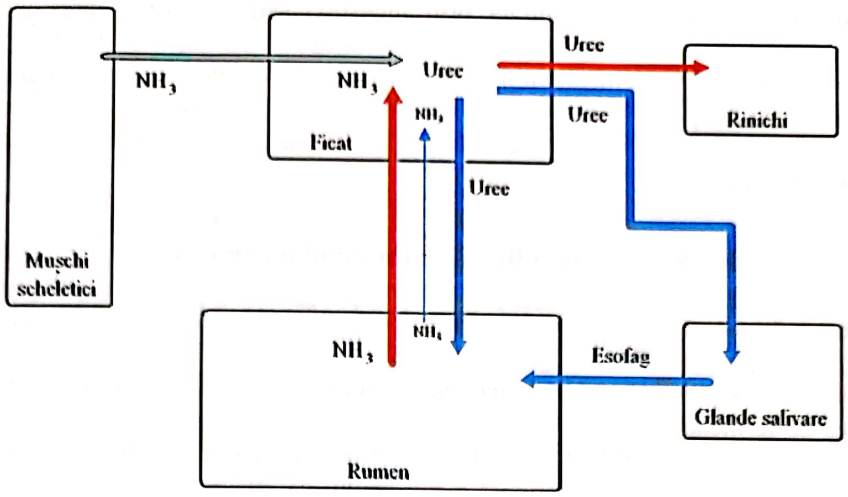


Figura 6.40. Ciclul interorganic al azotului la rumegătoare. Schema prezintă efectul nivelului producției amoniacului ruminal asupra formării și utilizării ureei. Când producția ruminală de amoniac este mare, azotul neproteic este direcționat spre ficat și, apoi, spre rinichi, cu intensificarea sintezei de uree și o slabă conservare a azotului (traseul în roșu). Când producția ruminală a amoniacului este scăzută, azotul neproteic (ureea, respectiv) este direcționat de la ficat spre rumen, ceea ce duce la sinteza de proteine din uree endogenă (traseul în albastru) (original).

O utilizare similară a ureei a fost observată la iepure.

Adăugarea sulfului anorganic în hrana rumegătoarelor este urmată de încorporarea acestuia în structura aminoacizilor cisteina și metionina. Astfel, microorganismele ruminale contribuie la sintezele de proteină dar și la creșterea calității acesteia. Deoarece microorganismele ruminale pot sintetiza aminoacizii esențiali, rumegătoarele sunt independente de aportul nutrițional al acestora, calitatea proteinei din hrană fiind de importanță minoră.

SINTEZA DE VITAMINE DE CĂTRE FLORA RUMINALĂ

Un alt avantaj nutrițional al digestiei ruminale este acela al sintezei unor importante vitamine de către microorganismele ruminale. Este cazul vitaminelor din grupul B, microorganismele ruminale asigurând întregul necesar de vitamina B_{12}. De această capacitate funcțională a microorganismelor ruminale trebuie ținut cont în stabilirea tratamentelor cu antibiotice. Administrarea orală de antibiotice duce la sterilizarea micromediului ruminal (dar și al celui cecocolic). În consecință, sursa de vitamine este distrusă ceea ce conduce la carențe cu semne clinice din cele mai grave. Aplicarea orală de antibiotice (atunci când se impune această cale) va trebui dublată de administrarea de vitamine.

FIZIOLOGIA RUMENULUI

Condițiile constantei mediului ruminal

Animalul gazdă nu controlează direct condițiile de mediu ruminal. Pentru ca procesele fermentative să se poată desfășura optim, următoarele condiții trebuie asigurate microbismului rumino-ceco-colic:

1. aprovizionarea continuă cu substrat (furaje);
2. temperatură constantă de aproximativ 37°C;
3. presiune osmotică în jurul a 300 mosmoli;
4. un potențal oxido-reducător negativ, între –250 și –450 mV;
5. eliminarea componentelor nedigestibile (a balastului fermentativ);
6. un echilibru al ratei de regenerare/evacuare a microbilor;
7. menținerea unui pH constant cât mai apropiat de neutralitate (între 5,5 și 6,8).

Scanned with OKEN Scanner

Aprovizionarea cu substrat este asigurată prin ingestie. Temperatura şi presiunea osmotică sunt asigurate prin aceleaşi mecanisme homeostatice care asigură aceste condiţii fiziologice pentru organismul gazdă. Potenţialul oxidoreducător este menţinut prin reţinerea oxigenului departe de mediul fermentativ. pH-ul este menţinut constant prin tamponarea permanentă sau absorbţia AGV. Celelalte condiţii sunt asigurate prin funcţii speciale ale organismului: motilitatea reticulo-ruminală sau ceco-colică, absorbţia AGV, producerea unei cantităţi mari de salivă etc.

Structurarea fizică a conţinutului ruminal

Conţinutul ruminal este structurat în patru zone, în funcţie de starea sa fizică: zona gazoasă, zona solidă, zona intermediară şi zona lichidă (fig. 6.41, stânga). Zona *gazoasă* este creată de gazele degajate în procesele de fermentaţie. Sub aceasta se află zona *solidă*, în alcătuirea căreia intră fragmente furajere solide aflate în plin proces de fermentaţie. Zona solidă pluteşte datorită aerului închis în interiorul fragmentelor furajere şi a bulelor mici de gaze care se formează în jurul bacteriilor ce aderă la suprafaţa particulelor furajere aflate în fermentaţie. În partea inferioară a rumenului se află zona *lichidă*, cu consistenţă apoasă. Între zona solidă şi cea lichidă se află o zonă *intermediară*, cu consistenţă mâloasă, păstoasă. Aceste zone sunt create ca efect al forţei de gravitaţie. Urmare a motilităţii ruminale şi a greutăţii specifice a furajelor, anterior rumenului sunt create încă două zone: zona de ejecţie şi zona de evacuare, poziţionate dorsal şi, respectiv, ventral în porţiunea anterioară a reţelei şi a sacului anterior. Zona de ejecţie se află lângă cardia, aceasta primind hrana nou-deglutită. Zona de evacuare este cea din care conţinutul este eliminat prin orificiul reticulo-omasal.

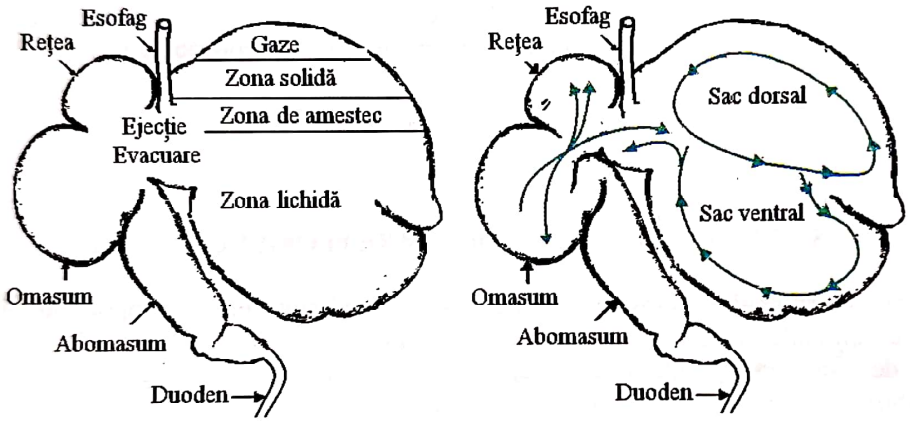


Figura 6.41. Structurarea fizică pe zone a conţinutului ruminal (stânga) şi direcţiile de mişcare ale ingestei în compartimentele pregastrice (dreapta).

Motilitatea reticulo-ruminală

Cavitatea reticuloruminală este subdivizată incomplet în două compartimente sau saci (anterior sau dorsal şi posterior sau ventral). Această subdivizare este efectuată de cei doi pilierii musculari, cranial şi caudal. În timpul contracţiilor, forma cavităţilor se modifică profund, iar pilierii realizează separarea aproape completă a sacilor ruminali.

Sunt descrise două tipuri de contracţii reticuloruminale: contracţii primare (sau de amestecare) şi contracţii secundare (sau de eructaţie, fig. 6.42).

Contracţiile primare încep cu o contracţie dublă (sau bifazică) a reţelei. În prima fază a contracţei reţelei, cavitatea acesteia îşi reduce volumul cu aproximativ 50%. În cea de-a doua fază, lumenul reţelei se reduce până aproape de obliterare totală. Contracţiile primare ale reţelei se continuă cu:

– contracţia peristaltică cu direcţie de propagare caudală a sacului ruminal anterior, urmată de
– contracţia peristaltică cu direcţie de propagare caudală a sacului ruminal posterior,
– o altă contracţie peristaltică a sacului anterior, propagată cranial,
– o altă contracţie peristaltică a sacului posterior propagată cranial.

Scanned with OKEN Scanner

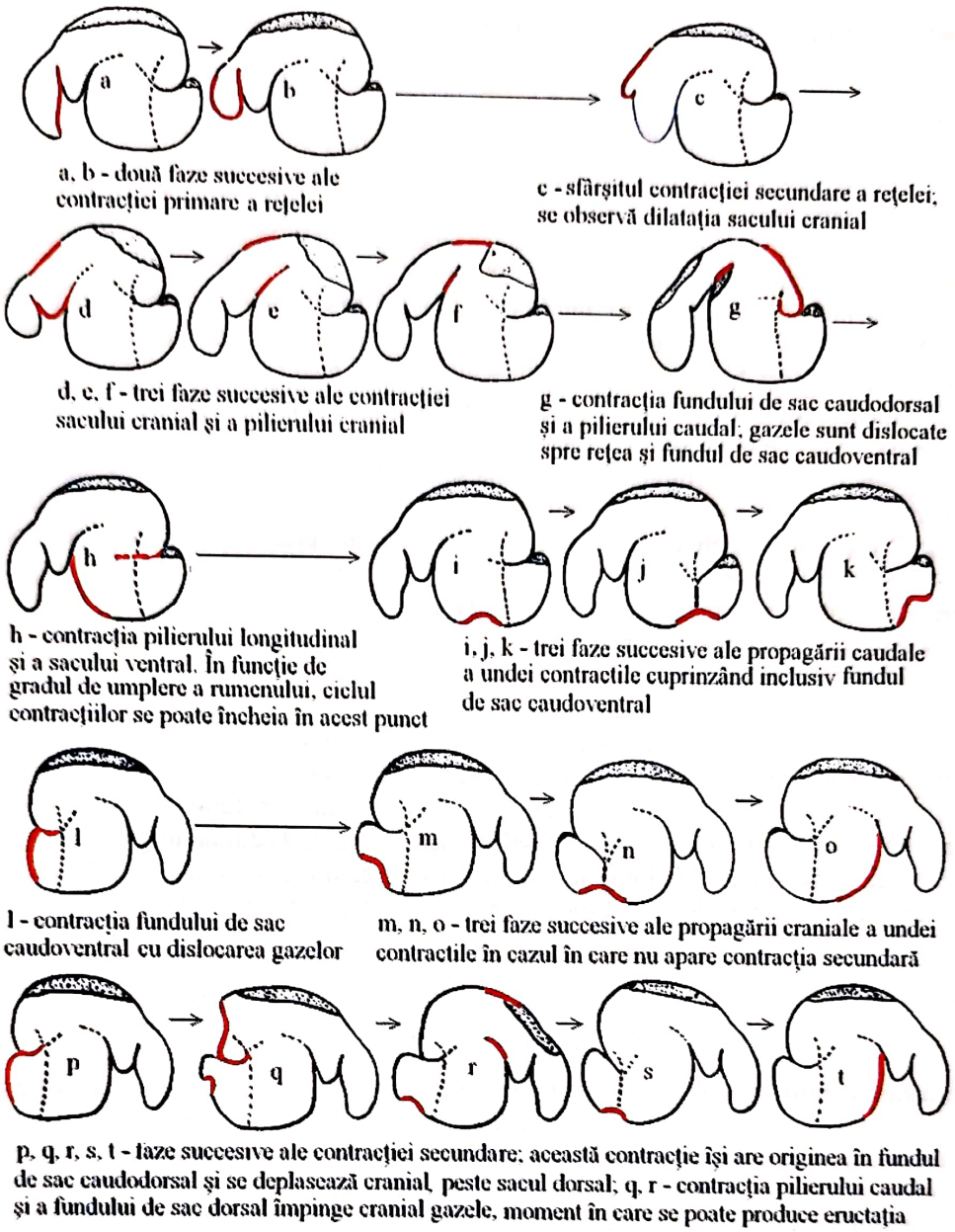


Figura 6.42. Secvența contracțiilor reticulorumenului. Schema a fost efectuată după aspectul obținut prin examen radiologic. Săgeata indică sensul secvențelor (preluare după Cunningham, J.G., *Textbook of veterinary physiology*, W.B. Saunders, 1992, modificat).

Contracțiile primare au rol de amestecare a conținutului reticulo-ruminal și de favorizare a proceselor fermentative prin reținerea activă a materialul fermentabil și eliminarea reziduurilor nefermentabile spre abomas.

Contracțiile secundare urmează imediat unei contracții primare. Ele constau într-o undă peristaltică cu originea în peretele fundului de sac caudo-dorsal, cu propagare în sens cranial pe musculatura sacului dorsal. Rolul contracțiilor secundare este de a forța gazele spre porțiunea cranială a rumenului. Pe măsură ce contracția secundară deplasează gazele spre cardia, sacul anterior se relaxează, pilierul cranial se contractă, permițând lichidului din rumen să se depărteze de cardia astfel încât gazele pot pătrunde în esofag pentru a fi *eructate*. Contracțiile secundare previn acumulările de gaze în cavitatea ruminală și tensionarea rumenului.

Contracțiile primare au o frecvență de 1–3/min. Ele apar mai frecvent în timpul ingestiei de hrană și dispar total în timpul somnului profund. Contracțiile secundare au o frecvență de aproximativ 1/2 din cea a contracțiilor primare, cu variații în funcție de rata gazogenezei ruminale.

Scanned with OKEN Scanner

Transformări fizice ale ingestei în reticulo-rumen

Furajele ingerate sunt doar parţial mărunţite în cursul masticaţiei iniţiale, astfel că ajung în reţea sub forma unui amestec de fragmente furajere destul de lungi. Bolul ingerat prezintă o greutate specifică sub valoarea unu datorită aerului reţinut în interiorul şi pe suprafaţa particulelor furajere. Datorită greutăţii specifice reduse, bolul pluteşte în zona de ejecţie până la declanşarea unui ciclu de contracţii reticulo-ruminale. Contracţia reticulară ejectează bolul din reţea în zona solidă a sacului dorsal. În sacul dorsal, bacteriile aderă la suprafaţa particulelor furajere declanşând fermentaţiile şi degajarea de gaze care aderă la suprafaţa furajelor şi le menţin o greutate specifică redusă.

Contracţiile sacului dorsal amestecă ingesta în sens invers acelor de ceasornic (privit din partea dreaptă). Pe măsură ce procesul de fermentaţie progresează, particulele se mărunţesc datorită distrugerii glucidelor structurale ale plantelor.

Simultan, dimensiunile particulelor furajere sunt reduse, gazele de la suprafaţa acestora sunt eliberate, iar greutatea specifică a furajelor creşte.

Creşterea greutăţii specifice a furajelor determină scufundarea particulelor în zona de amestec din sacul ventral al rumenului, unde procesele fermentative şi reducerea în dimensiuni a furajelor continuă. Pe măsura deplasării ingestei spre pilierul cranial al rumenului, materialul care prezintă încă o greutate specifică redusă tinde să rămână în suspensie în zona de amestec, fiind reţinut în masa circulatorie a sacului ventral. Materiulul care a devenit relativ mai dens tinde să cadă dincolo de pilierul cranial, în sacul dorsal, trecând astfel în zona de evacuare. În timpul contracţiei sacului cranial, materialul dens poate fi trecut în reţea, iar de aici este eliminat prin orificiul reticulo-omasal.

Eficacitatea sistemului de separare a particulelor din rumen poate fi apreciată pe baza dimensiunilor particulelor în diferite etape ale procesului fermentativ. Masticaţia iniţială reduce dimensiunile furajelor sub 1–2 cm lungime. În rumenul dorsal, majoritatea particulelor prezintă dimensiuni similare.

Spre porţiunile ventrale ale rumenului, dimensiunile particulelor furajere diminuează. Majoritatea particulelor care traversează orificiul reticulo-omasal au dimensiuni de 1–2 mm lungime.

Particulele care traversează orificiul reticulo-omasal sunt de dimensiuni mici (1–2 mm) deşi diametrul orificiului este de 1–2 cm, ceea ce denotă că mecanismul de selectare a particulelor nu se bazează pe acţiunea de cernere a orificiului.

Influenţa digestibilităţii şi a texturii furajelor asupra ingestiei de hrană şi asupra ratei de evacuare a rumenului

Furajele părăsesc rumenul sub forma unor particule de mici dimensiuni. Prelucrarea fizică a furajelor ingerate la dimensiuni care să permită evacuarea lor din reticulo-rumen este realizată în principal prin activitatea fermentativă a microorganismelor şi prin rumegare (vezi mai jos). Fibrele greu digerabile implică un timp mai îndelungat pentru a fi mărunţite suficient în vederea pătrunderii în zona de evacuare, comparativ cu fibrele cu digestibilitate ridicată. Astfel, fibrele greu digestibile rămân în rumen un timp mai îndelungat decât cele uşor digestibile. Volumul rumenului fiind constant, rata ingestiei de furaje nu poate depăşi rata de evacuare; astfel, rata ingestiei de furaje greu digestibile este mai redusă decât cea de furaje uşor digestibile. Pregătirea furajelor prin tocare sau măcinare înainte de a fi ingerate scurtează timpul necesar prelucrării fizice ruminale în vederea trecerii în omas. Aceasta duce la creşterea ratei de ingestie, dar duce şi la scurtarea timpului de acţiune a microorganismelor ruminale asupra furajelor. Astfel, proprietăţile fizice (textura) şi digestibilitatea furajelor reglează rata ingestiei de furaje şi a evacuării ruminale. În general timpul ruminal de înjumătăţire cantitativă a furajelor cu digestibilitate ridicată este de 30 ore, iar al furajelor cu digestibilitate scăzută este de peste 50 ore.

Rumegarea

Rumegarea este o succesiune complexă de acte reflexe ce constau în esenţă în remasticarea ingestei. Actul iniţial este *regurgitarea*, care constă în readucerea bolului furajer (numit aici bol *mericic*) în cavitatea bucală. Regurgitarea are loc totdeauna înaintea iniţierii unui ciclu de contracţii primare. Regurgitarea constă într-o extracontracţie a reţelei care are loc chiar înaintea contracţiei sale bifazice. Simultan cu extracontracţia reticulară, cardia se relaxează şi se produce o mişcare de inspiraţie a toracelui, cu glota închisă. Această ultimă acţiune crează o presiune negativă în torace, favorizând pătrunderea bolului mericic în esofag. Odată

Scanned with OKEN Scanner

cu pătrunderea bolului mericic în esofag este iniţiată o undă antiperistaltică. Această undă antiperistaltică determină propulsarea bolului mericic în cavitatea bucală. Imediat după pătrunderea bolului mericic în cavitatea bucală, acesta este stors prin acţiunea compresivă a limbii şi obrajilor. Lichidul stors este deglutit şi începe *remasticaţia*. Durata remasticaţiei depinde de însuşirile fizice ale furajelor regurgitate: prezenţa de material grosier necesită un timp mai îndelungat de remasticaţie.

Bolul remasticat este apoi *redeglutit*. Particulele furajere mici din bolul redeglutit tind să se orienteze spre zona de evacuare în timp ce particulele mari sunt ejectate în zona intermediară (fig. 6.43). Rumegarea contribuie astfel la separarea pe zone a conţinutului ruminal: stoarcerea bolului alimentar regurgitat în cavitatea bucală separă apa şi particulele mici de particulele mari.

Materialul regurgitat provine din zona intermediară a reticulo-rumenului. Acest material constă în particule furajere care au fost deja supuse unor procese fermentative caracteristice zonei solide, înmuiat prin acţiunea hidratantă a apei şi cea fermentativă a microbilor.

Rumegarea se desfăşoară în perioadele de odihnă, dar nu în timpul somnului. Durata rumegării depinde de calităţile furajelor ingerate, fiind aproape absentă în cazul ingestiei de furaje bogate în amidon (concentrate) şi de aproape 10 ore/zi în cazul ingestiei de furaje bogate în celuloză (fibroase). Cantitatea de furaje ingerate influenţează, de asemenea, durata rumegării. Ingestia unei cantităţi mari de furaje prelungeşte durata rumegării.

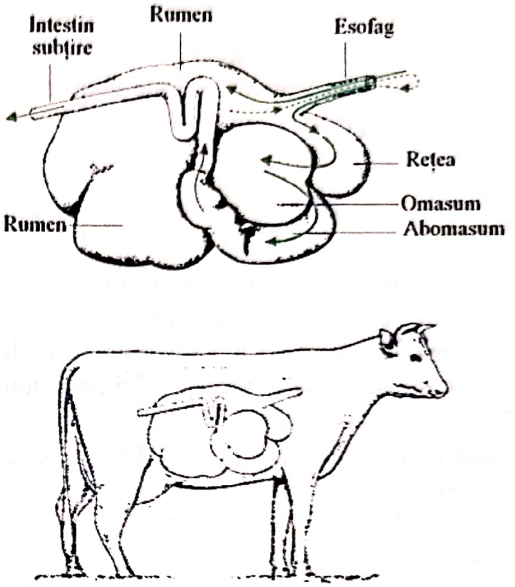


Figura 6.43. Traseul ingestei în compartimentele pregastrice şi în abomasum (săgeţile continue) după regurgitare, remasticaţie şi redeglutiţie (săgeţile punctate).

Controlul motilităţii reticulo-ruminale

În nucleul dorsal al vagului din trunchiul cerebral se află centrul nervos de control al motilităţii reticulo-ruminale. Acest centru primeşte fibre aferente de la prestomacuri prin intermediul nervului vag. În controlul motilităţii reticulo-ruminale intervine şi sistemul nervos intrinsec, localizat în peretele reticulo-rumenului, a cărui activitate este, însă, coordonată de centrul nervos bulbar. Vagotomia bilaterală determină iniţial abolirea motilităţii ruminale. După câteva zile, însă, aceasta se reia, dar mişcările sunt eratice, necoordonate, motilitatea desfăşurată nu mai este capabilă să asigure funcţionarea normală a prestomacurilor, iar animalul nu supravieţuieşte.

La nucleul dorsal al vagului sosesc aferenţe senzitive cu efect asupra motilităţii reticulo-ruminale, care permit monitorizarea gradului de distensie a reticulo-rumenului, a consistenţei ingestei, a pH-ului, a concentraţiei AGV şi a osmolarităţii.

Gradul de tensiune al peretelui ruminal este monitorizat de receptori de întindere aflaţi în peretele acestuia, în special în pilieri. Tensiunea moderată determină creşterea motilităţii ruminale şi prelungirea rumegării. Intensificarea motilităţii şi a rumegării determină prelucrarea mecanică mai rapidă a furajelor ingerate precum şi un pasaj mai rapid al acestora prin prestomacuri. Tensiunea puternică din timpanism determină abolirea motilităţii.

Consistenţa furajelor influenţează, de asemenea, motilitatea rumenului. Când ingesta conţine furaje suculente, grâne sau alte furaje fin măcinate, zona solidă se reduce, fiind înlocuită de cea lichidă. Aceasta din urmă oferă o rezistenţă scăzută acţiunii mecanice a pilierilor rumenului astfel încât rumenul exercită o forţă redusă pentru amestecul sau recircularea conţinutului său. Conţinutul fluid determină o contracţie slabă a musculaturii rumenului, având o influenţă negativă asupra motilităţii. Ingestia de furaje solide, tari, puţin prelucrate mecanic determină formarea unui conţinut ruminal solid, care opune o rezistenţă crescută la acţiunea mecanică a pilierilor. Aceste furaje determină stimularea receptorilor de tensiune din pilieri şi intensificarea reflexă a motilităţii.

Scanned with OKEN Scanner

În peretele reticulo-rumenului există chemoreceptori care monitorizează pH-ul, concentrația AGV și osmolaritatea ingestei. pH-ul conținutului ruminal este slab acid datorită prezenței AGV. Creșterea concentrației AGV duce la scăderea pH-ului, iar aceasta la supresia motilității. pH-ul normal al conținutului ruminal este cuprins între 5,5 și 6,8, în funcție de furajele ingerate. Supresia motilității pare a avea efect protector asupra pH-ului deoarece este însoțită de scăderea intensității proceselor fermentative, ceea ce are drept consecință scăderea producției de AGV, cu echilibrarea raportului dintre producerea și eliminarea acestora.

Osmolaritatea influențează motilitatea rumenului în mai mică măsură decât pH-ul. Valoarea normală a osmolarității conținutului reticulo-rumenului este de aproximativ 280 mosmoli, crescând în timpul fermentațiilor intense. Printre substanțele active osmotic se numără acizii organici precum și sărurile salivare și alimentare. Creșterea concentrației acizilor organici determină creșterea osmolarității, iar aceasta determină reducerea motilității. Deoarece peretele rumenului este relativ impermeabil pentru apă, modificările de osmolaritate ale conținutului ruminal nu produc mari variații ale schimbului de apă între rumen și sânge.

FIZIOLOGIA FOIOSULUI

Foiosul (*omasum*) este alcătuit din punct de vedere anatomic dintr-un corp și un canal de umplere-evacuare. Corpul prezintă falduri musculare mari denumite și *foi*, care se proiectează spre canal. Canalul, care este amplasat pe mica curbură, face legătura între rețea și abomas. Orificiul reticulo-omasal, obișnuit închis, se deschide în timpul celei de-a doua faze a contracției rețelei, când ingesta pătrunde rapid în omas. După contracția rețelei, orificiul omasal se închide, canalul se contractă, forțând ingesta să pătrundă între faldurile omasului. Corpul și faldurile se contractă intermitent forțând deplasarea ingestei spre canal și apoi spre abomas. Astfel, contracțiile rețelei și omasului au rol în pasajul ingestei din rumen în abomas.

Faldurile epiteliale conferă omasului o mare suprafață de contact cu ingesta, sugerând un rol în absorbție, aspect încă incomplet cunoscut. Un posibil rol al omasului este cel de absorbție a AGV și a bicarbonatului scăpat de absorbția ruminală, prevenind astfel pătrunderea lor în abomas. AGV au efecte negative asupra digestei abomasale, fiind necesară absorbția lor cât mai completă. De asemenea, bicarbonatul ajuns în abomas determină neutralizarea acidului clorhidric cauzând suprasolicitarea funcțională a glandelor abomasale pentru menținerea valorilor pH-ului ingestei în limitele fiziologice.

MECANISMUL DE ABSORBȚIE A AGV

AGV sunt produși finali ai catabolismului glucidic bacterian. Dacă s-ar acumula în prestomacuri, AGV ar avea efect supresiv asupra digestiei fermentative prin scăderea valorilor pH-ului conținutului ruminal. Pe de altă parte, AGV constituie un important substrat energetic pentru animalul gazdă. De aceea atât pentru asigurarea unei digestii fermentative normale cât și pentru asigurarea necesarului energetic al animalului gazdă este necesară existența unui mecanism de absorbție a AGV. Un astfel de mecanism prezintă epiteliul prestomacurilor.

Epitelul prestomacal este diferit structural de epiteliul absorbtiv al intestinului subțire, fiind de tip stratificat squamos și prezentând mai multe straturi de celule cu diferite grade de maturitate. Din **stratul profund** (stratul **bazal**) se divid celule ce migrează în **stratul spinos**. Celulele din stratul spinos încep procesul de cheratinizare continuându-se cu **stratul granulos**, care este acoperit de cel mai extern și cel mai cheratinizat strat, **stratul cornos**. Deși epiteliul ruminal pare complet diferit de epiteliul intestinului subțire, între cele două tipuri de epiteliu există similitudini structurale referitoare la spațiile și joncțiunile intercelulare. Aceste similitudini structurale cu ale epiteliului intestinal conferă epiteliului ruminal proprietăți absorbtive. Astfel, celulele stratului granulos sunt strâns legate între ele, ca și celulele epiteliului absorbtiv intestinal. În profunzimea epiteliului, celulele stratului spinos și ale stratului bazal sunt separate prin spații intercelulare care cresc dimensional pe măsura apropierii de stratul bazal. Aceste spații sunt reminiscențe ale spațiilor laterale ale epiteliului absorbtiv columnar intestinal. Inițial, AGV, electroliții și apa sunt absorbiți prin stratul cornos și trecuți de la o celulă la alta până la stratul spinos și stratul bazal, din care substanțele absorbite sunt trecute în spațiile intercelulare înainte de a intra în capilare. Celulele stratului cornos nu dispun

Scanned with OKEN Scanner

de mecanismele necesare menţinerii unui gradient de difuziune, fiind metabolic inactive. Straturile spinos şi bazal sunt, însă, active metabolic. Datorită joncţiunilor intercelulare, soluţiile absorbite pot fi transferate direct din celulele cheratinizate externe în celulele din straturile profunde, active metabolic. Astfel, activitatea metabolică din profunzimea epiteliului menţine condiţiile de absorbţie de la suprafaţa epiteliului.

Mecanismul molecular al absorbţiei AGV, incomplet cunoscut, implică modificarea pH-ului la suprafaţa epiteliului ruminal. Variaţiile de pH local influenţează absorbţia AGV prin modificarea stării de ionizare a acestora. În condiţiile pH-ului relativ ridicat din rumen (circa 6,8), majoritatea AGV se află în stare ionizată, disociată, nefavorabilă aborbţiei (fig. 6.44).

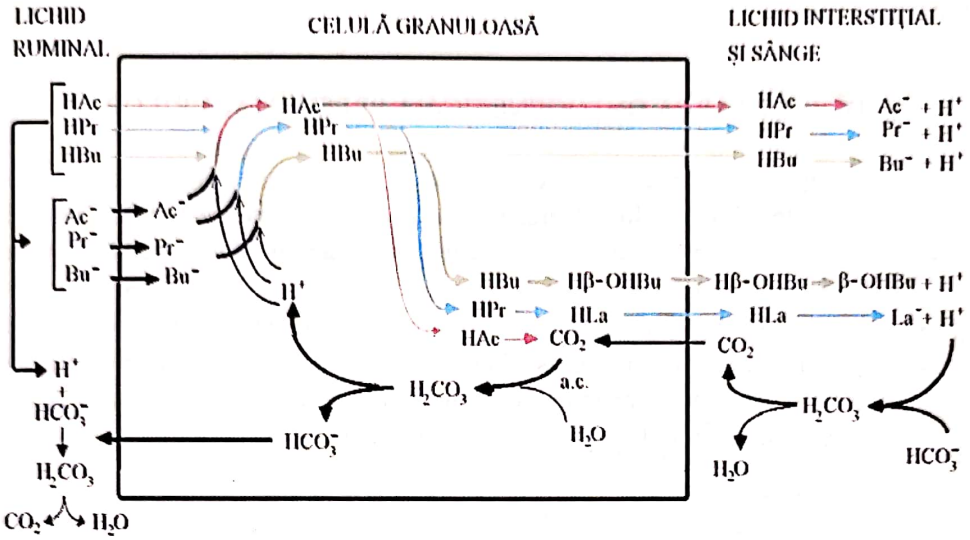


Figura 6.44. Absorbţia AGV. În lichidul ruminal (la pH 6,8) raportul dintre AGV disociaţi şi cei nedisociaţi este de 100:1. Principala barieră în absorbţia AGV este granuloasa epiteliului rumino-reticular. Polul apical al celulelor granuloasei este permeabil pentru ambele forme de AGV, disociată şi nedisociată, în timp ce polul bazal este permeabil în principal pentru forma nedisociată a AGV. În celulele epiteliului ruminal, anionii de acetat (Ac^-), propionat (Pr^-) şi butirat (Bu^-) reacţionează cu H^+ rezultat din disocierea acidului carbonic formând acid acetic (HAc), acid propionic (HPr) şi acid butiric (HBr) nedisociaţi. O cantitate redusă de HAc este catabolizată până la CO_2, circa jumătate din HPr este catabolizat la acid lactic (HLa), iar majoritatea HBu (la oaie) este catabolizat la acid β-OH butiric nedisociat (Hβ-OHBu). Aceste substanţe difuzează în lichidul interstiţial unde sunt tamponate de bicarbonat, astfel că materialul transportat în sângele portal şi apoi în ficat este reprezentat în principal de Ac^- şi mici cantităţi de Pr^-, La^-, β-OH Bu^- şi Bu. CO_2 difuzat din sânge formează acid carbonic în celulele granuloasei, reacţia fiind catabolizată de anhidraza carbonică (a.c.). Ionul bicarbonat difuzează în lichidul ruminal contribuind la tamponarea H^+ produs prin disocierea AGV (prelucrare după Swenson, M.J. şi Reece, W.O., *Duke's Physiology of domestic animals*, 11th Ed., Cornell University Press, Ithaca, USA, 1993).

Scăderea pH-ului la suprafaţa epiteliului determină schimbarea stării de disociaţie a AGV din forma disciată în forma nedisociată, liberă, favorabilă absorbţiei. Scăderea pH-ului la suprafaţa epiteliului riminal se realizează pe câteva căi : 1) creşterea concentraţiei CO_2 din rumen, datorată proceselor fermentative, 2) un mecanism intracelular de sinteză a acidului carbonic, 3) schimburile natriu-hidrogen dintre celulele epiteliale şi mediul de la suprafaţa lor. Principalul obstacol în absorbţia AGV îl constituie celulele granuloasei. Polul apical al granuloasei este permeabil pentru ambele forme de AGV : neionizaţi şi ionizaţi. În schimb, polul bazal al granuloasei este permeabil doar pentru AGV neionizaţi. Ionizarea se realizează la suprafaţa şi în celulele granuloasei. Absorbţia se datorează creării unui gradient de concentraţie dintre lumen şi celulele granuloasei. O parte din AGV absorbiţi sunt metabolizaţi în rumen, ducând la eliberarea de CO_2 utilizat în sinteza de HCO_3^-. HCO_3^- este eliberat în lumen, la schimb cu clorul. Astfel, absorbţia AGV contribuie la reglarea pH-ului ruminal atât prin îndepărtarea AGV din rumen, cât şi prin formarea şi secreţia de baze. Deşi toţi AGV sunt absorbiţi prin acest proces, ulterior ei sunt dirijaţi diferit de către celula epitelială: o parte din acetat este oxidat complet, până la CO_2, iar un procent redus din propionat este convertit la lactat. Butiratul este transformat în β-hidroxibutirat înainte de absorbţie. Beta-hidroxibutiratul este unul din corpii cetonici. Astfel, spre deosebire de monogastrice, la care corpii cetonici provin exclusiv din oxidarea parţială a acizilor graşi cu catenă lungă, la rumegătoare, rumenul este o importantă sursă de *corpi cetonici*.

Scanned with OKEN Scanner

Epiteliul rumenului este prevăzut cu papile, prelungiri în formă de deget de mănuşă care măresc suprafaţa absorbtivă. Dimensiunile şi forma papilelor sunt în continuă schimbare, în funcţie de compoziţia hranei. AGV, în special butiratul şi propionatul, stimulează creşterea papilelor. Furajele cu digestibilitate ridicată, din a căror fermentaţie rezultă cantităţi mari de AGV, au efect stimulativ asupra creşterii papilelor ruminale. Animalele hrănite cu furaje slab digestibile prezintă papile ruminale reduse dimensional, suprafaţa absorbtivă a epiteliului ruminal fiind de asemenea redusă. Hrănirea acestor animale cu furaje din a căror fermentaţie rezultă cantităţi mari de AGV trebuie să aibă caracter adaptativ, între altele şi pentru a asigura timpul necesar creşterii papilelor ruminale; producţia de AGV trebuind adaptată capacităţii de absorbţie a epiteliului ruminal.

DEZVOLTAREA ONTOGENETICĂ A PRESTOMACURILOR

La nou-născut, volumul prestomacurilor este egal cu cel al abomasumului, atât la oaie cât şi la vacă (fig. 6.45). La rumegătoarele adulte, volumul prestomacurilor reprezintă peste 90% din cel al întregului compartiment stomacal. După fătare, volumul prestomacurilor creşte rapid, dar rata acestei creşteri depinde de compoziţia furajelor ingerate. Dacă animalele nou-născute vor avea acces liber la furaj solid, rata de dezvoltare a prestomacurilor lor este maximală. La vacă, perioada de dezvoltare a prestomacurilor este de 8 săptămâni în condiţiile în care viţeii au acces liber la furajul solid, consumul de furaj solid începând după vârsta de 3 săptămâni. Furajele prelucrate fin reduc rata de dezvoltare a prestomacurilor. La viţeii hrăniţi numai cu lapte sau înlocuitor de lapte, prestomacurile lor rămân rudimentare până la vârsta de 14–15 săptămâni.

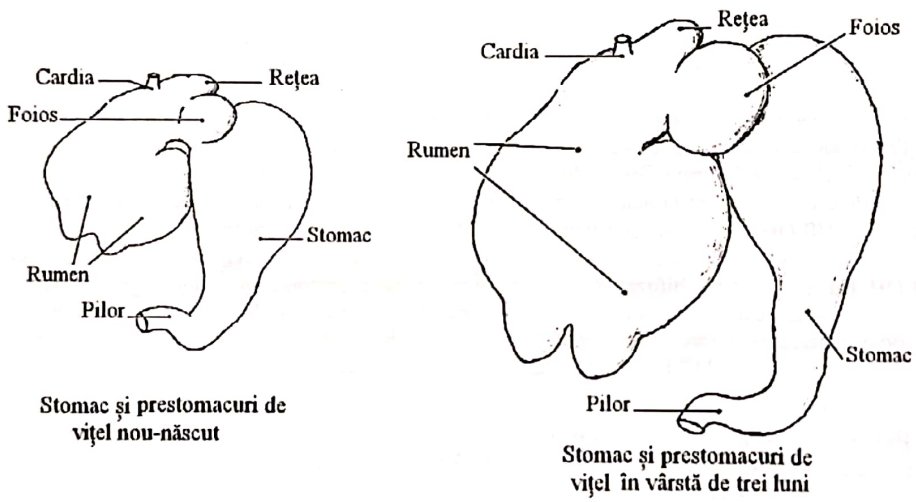


Figura 6.45. Dezvoltarea ontogenetică a stomacului şi a prestomacurilor la viţel: se observă că la fătare, volumul prestomacurilor este egal cu cel al stomacului, iar la vârsta de 3 luni volumul prestomacurilor este aproape dublu faţă de cel al stomacului.

Dezvoltarea epiteliului prestomacal

La fătare, epiteliul prestomacurilor este subţire, cu papile absente sau reduse. Contactul epiteliului cu AGV stimulează dezvoltarea papilelor ca şi a prestomacurilor în general. Furajele cu digestibilitate ridicată (cum ar fi concentratele) determină o producţie ridicată de AGV şi, deci, o accelerare a dezvoltării epiteliului. Deşi unele furaje stimulează dezvoltarea musculaturii prestomacurilor se recomandă ca hrănirea mieilor şi a viţeilor să se facă în principal cu concentrate, cerinţele energetice la aceste vârste fiind ridicate comparativ cu capacitatea de digestie.

Scanned with OKEN Scanner

Popularea prestomacurilor cu microflora şi microfauna saprofită

La fătare, prestomacurile sunt sterile, dar sunt repede populate de către bacterii. Activitatea fermentativă devine din ce în ce mai anaerobă, ceea ce duce la crearea unui mediu puternic reducător. Acest mediu crează condiţii pentru creşterea bacteriilor strict anaerobe. Dezvoltarea diferitelor specii de bacterii se face spontan, nefiind necesară o intervenţie artificială în acest sens. Controlul dezvoltării florei bacteriene este posibil numai prin creşterea animalelor în condiţii speciale de mediu (gnotobiotice), care să permită acest control. Popularea cu protozoare, spre deosebire de bacterii, implică coabitarea cu animalele ale căror prestomacuri sunt deja populate cu astfel de microorganisme. Contaminarea în acest caz se face prin aerosoli, şi nu prin contact fizic direct.

JGHEABUL ESOFAGIAN

Jgheabul esofagian este o structură anatomo-funcţională creată prin invaginarea în formă de tub a peretelui rumino-reticular. Jgheabul esofagian traversează rumenul de la cardia la orificiul reticulo-omasal. Numit şi jgheab reticular, jgheabul esofagian se formează prin contracţia musculaturii din structura reticulo-rumenului, contracţie care duce la scurtarea şi reliefarea marginilor sale sub forma a două buze paralele. Această reliefare a marginilor jgheabului este urmată de apropierea lor până la formarea unui un tub închis aproape complet între cardia şi orificiul reticulo-omasal. Laptele care pătrunde din cardia în jgheabul închis este direcţionat în omas, pe care îl traversează rapid ajungând în abomas. Doar un procent de maximum 10% din laptele ingerat se scurge în rumen. Închiderea jgheabului esofagian este un act reflex ce se realizează ca urmare a impulsurilor motorii sosite pe calea nervului vag. Stimulii aferenţi nucleului central al vagului sosesc de la faringe sau de la scoarţă. Anticiparea suptului determină închiderea reflexă a jgheabului esofagian, ceea ce poate fi considerat ca o fază cefalică a acestui mecanism. Mucoasa faringiană este stimulată de contactul cu lichide, în special cele care conţin sodiu, ducând la o potenţare a fazei cefalice. Postura animalului nu influenţează reflexul de închidere a jgheabului. Ingestia rapidă, însă, a laptelui, cum ar fi în cazul alăptării la găleată, duce frecvent la funcţionarea ineficientă a jgheabului cu scurgerea laptelui ingerat în rumen. Rolul jgheabului esofagian diminuă după înţărcare. Reflexul este însă produs şi de hormonul antidiuretic. Hormonul antidiuretic este eliberat de hipofiza posterioară ca răspuns la deshidratare sau creşterea osmolarităţii sângelui. Astfel, la animalele adulte, jgheabul esofagian are rol în reechilibrarea hidrică prin dirijarea apei ingerate direct spre compartimentele digestive din care se absoarbe rapid (intestinul subţire).

FIZIOLOGIA INTESTINULUI GROS LA CAL

Principala funcţie a cecumului şi colonului aşa după cum a fost menţionat este de a recuprea lichidele şi electroliţii din ingesta. La cal, ca şi la celelalte erbivore monogastrice, aceste funcţii s-au extins incluzând şi digestia fermentativă. În intestinul gros al erbivorelor nerumegătoare, funcţiile de absorbţie şi fermentaţie se completează reciproc şi sunt interdependente, tulburarea funcţiei fermentative ducând la importante dereglări ale procesului de absorbţie.

SUBSTRATURILE FERMENTATIVE

Principalele substraturi fermentative din intestinul gros la erbivore monogastrcie sunt reprezentate, ca şi în prestomacuri, de glucide structurale sau nestructurale şi de proteine. Totuşi, pasajul ingestei prin stomac şi intestinul subţire are efecte asupra proceselor digestive din intestinul gros. Astfel, fermentaţiile din intestinul gros sunt facilitate de digestia gastrică. Procesul de prelucrare mecanică precum şi acţiunea acidului clorhidric stomacal uşurează atacul microbian asupra furajelor crescând rata de digestie a acestora. De asemenea, unele glucide cum ar fi zaharoza şi amidonul sunt deja digerate şi absorbite în intestinul

Scanned with OKEN Scanner

subţire. Raportul dintre glucidele structurale şi cele nestructurale din furaje influenţează rata digestiei: în cazul furajelor bogate în glucide structurale (celuloză, în principal) procesele de digestie şi absorbţie a amidonului în intestinul subţire sunt reduse. Chiar în cazul furajelor concentrate, până la 29% din amidonul ingerat ajunge în intestinul gros.

Proteinele sunt, de asemenea, digerate şi absorbite în intestinul subţire, ceea ce face posibilă carenţarea în azot a microbismului ceco-colic. Această deficienţă este compensată de reciclarea ureei prin peretele colonului şi cecumului ca şi de azotul proteinelor scăpate digestiei intestinului subţire. Spre deosebire de rumegătoare, calul şi celelalte erbivore monogastrice nu recuperează eficient proteina microbiană sintetizată în intestinul gros, majoritatea acesteia fiind pierdută prin fecale.

CONDIŢIILE CONSTANTEI MEDIULUI INTESTINULUI GROS

Pentru ca intestinul gros să-şi poată îndeplini funcţiile fermentative, în acesta trebuie realizate aceleaşi condiţii ca şi în prestomacuri: aprovizionarea continuă cu substrat, pH, presiune osmotică, anaerobioză, reţinerea materialului fermentativ şi eliminarea continuă a balastului digestiv. Separarea materialului fermentativ de balastul digestiv se face după criteriul dimensional, materialul digerat având dimensiuni reduse, ca şi în rumen. Modul în care se realizează separarea şi eliminarea balastului digestiv diferă complet de cel al rumenului. Particularităţile anatomice şi motilitatea intestinului gros sunt responsabile de reţinerea selectivă a particulelor furajere mari, permiţând acţiunea microbismului local asupra acestora. Valorile energiei digestibile a furajelor sunt mai reduse la cal decât la rumegătoare, proce-sele fermentative din intestinul gros fiind mai puţin eficiente decât cele din rumen.

ORGANIZAREA ANATOMO-FUNCŢIONALĂ A INTESTINULUI GROS

Din punct de vedere anatomic, intestinul gros de cal este alcătuit din cecum, colon ascendent, colon transvers, colon descendent şi rect (fig. 6.46). Colonul ascendent este flexat pe el însuşi de trei ori formând patru segmente anatomice: ventral drept şi stâng, dorsal stâng şi drept. Colonul ventral este delimitat de cel dorsal prin flexura pelviană. Lumenul colonului prezintă două strangulaţii: în zona flexurii pelviene şi la joncţiunea cu colonul mic. Peretele colonului şi cel al cecumului prezintă evaginaţii în formă de fund de sac denumite haustre.

Funcţional, intestinul gros de cal poate fi divizat în: cecum, colonul ventral, colonul dorsal şi colonul mic.

Ingesta ajunge în cecum după o staţionare relativ scurtă în stomac şi intestinul subţire. O mare cantitate din partea lichidă a ingestei ajunge în cecum la două ore de la ingestie în timp ce partea solidă ajunge în cecum mult mai târziu, în funcţie de dimensiunile particulelor şi consistenţă. Colonul descendent are rol în recuperarea unor cantităţi reduse de apă, electroliţi şi AGV care au scăpat absorbţiei segmentelor anterioare ale colonului.

MOTILITATEA CECO-COLICĂ

Cecumul prezintă contracţii frecvente peristaltice şi antiperistaltice de mică amplitudine ce au în principal rol de amestecare a furajelor. Aceste contracţii transportă conţinutul din haustră în haustră într-un sens apoi în sens opus determinând amestecarea acestuia şi menţinerea lui în stare omogenă. Aproximativ o dată la 3–4 minute apare o contracţie puternică a întregii musculaturi cecale, care duce la scurtarea şi ridicarea sprea bază a corpului şi a apexului acestuia determinând ridicarea ingestei spre baza cecumului (aşa-numită *mişcare de masă*). *Contracţia bazei cecumului* determină trecerea ingestei prin orificiul ceco-colic şi pătrunderea ei în colonul ventral. Modul de contracţie al cecumului permite separarea lui funcţională de colonul ventral evitând amestecarea conţinutului între aceste două segmente ale intestinului gros. Respectiv, se evită trecerea retrogradă a conţinutului colonului în cecum astfel încât compoziţia ingestei din cele două compartimente ale intestinului gros este oarecum diferită.

Scanned with OKEN Scanner

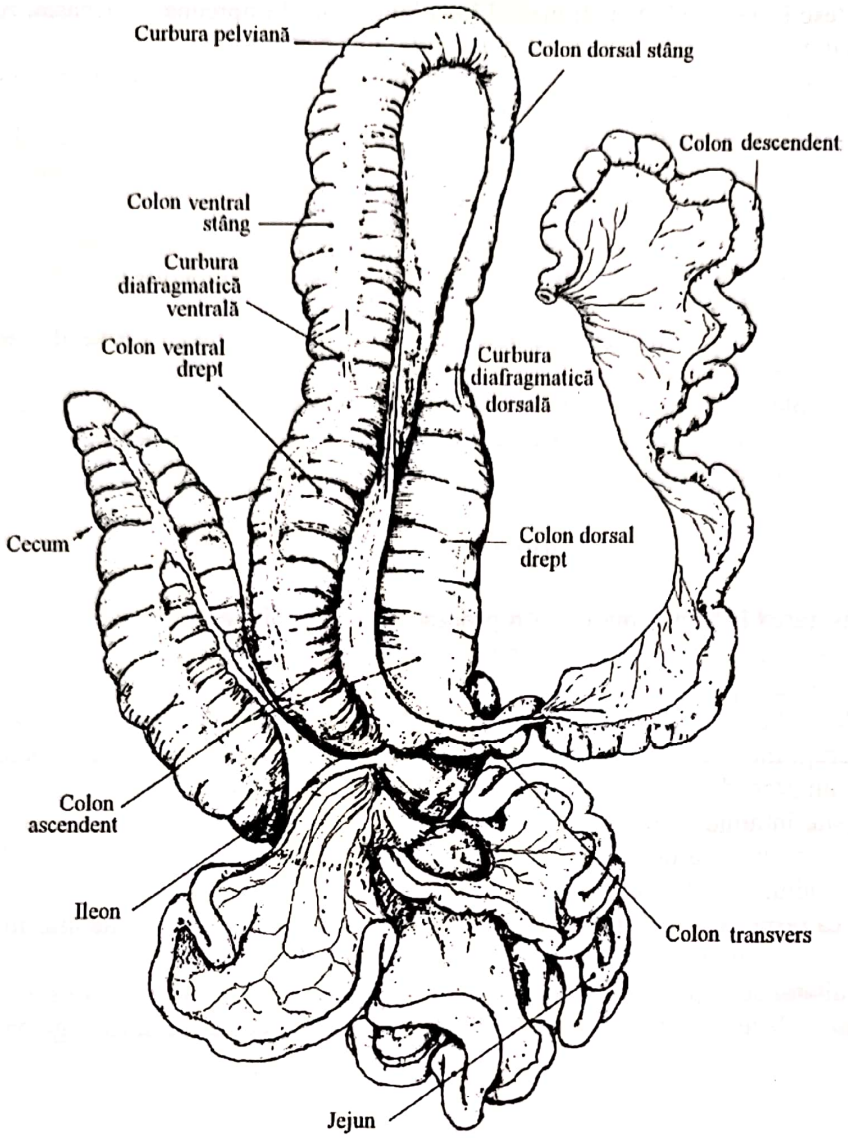


Figura 6.46. Intestin de cal. Se observă dezvoltarea imensă a cecumului şi colonului, compartimentele în care se desfăşoară cea mai mare parte a proceselor fermentative. De asemenea se observă zonele de constricţie la joncţiunea colonului ventral cu cel dorsal (după Barone, R., *Anatomie comparée des mamifères domestiques*, Lyon, 1976).

Colonul ventral şi cel dorsal prezintă trei tipuri de contracţii: *contracţii de segmentare* (ale haustrelor), contracţii *peristaltice propulsive* şi contracţii *peristaltice retropulsive*. Segmentarea ajută la amestecarea conţinutului favorizând fermentaţiile şi aducând AGV în contact cu mucoasa pentru absorbţie. Peristaltismul propulsiv din colonul ventral îşi are originea în apropierea cecumului şi apare ca o continuare a mişcărilor de masă cecale. Acest peristaltism propulsează ingesta în colonul ventral stâng. În colonul ventral drept îşi au originea contracţiile antiperistaltice (peristaltism retropulsiv), care se opun trecerii ingestei şi determină reţinerea ei în colonul ventral, ceea ce asigură bacteriilor perioada de timp necesară acţiunii fermentative. Contracţiile antiperistaltice îşi au originea într-un *pacemaker* situat în flexura pelviană a colonului.

Mişcările de masă ale cecumului combinate cu contracţiile peristaltice ale colonului ventral drept împing ingesta prin flexura pelviană spre colonul dorsal mimând acţiunea stomacului asupra lumenului său. Contracţiile antiperistaltice ale colonului ventral stâng împreună cu diametrul redus al flexurii pelviene întârzie evacuarea acestui segment. Flexura pelviană are o acţiune de stoarcere a ingestei mimând acţiunea pilorului gastric: permite fazei lichide şi particulelor mici să treacă spre colonul ventral şi reţine particulele furajere mari. Pe măsură ce dimensiunile particulelor furajere sunt reduse prin acţiunea fermentativă a

Scanned with OKEN Scanner

bacteriilor, ele plutesc în faza lichidă pătrunzând în colonul dorsal împreună cu aceasta. Activitatea flexurii pelviene a colonului nu este prea eficientă, astfel încât deseori particule de dimensiuni mari trec prin aceasta. În plus, există perioade în care se desfăşoară mişcări propulsive concertate ale colonului ventral stâng şi flexurii pelviene care duc la pătrunderea în masă a ingestei în colonul dorsal.

Activitatea motorie a colonului dorsal este asemănătoare cu cea a colonului ventral. Timpul de tranzit al ingestei este micşorat datorită diametrului redus al lumenului la joncţiunea colonului dorsal cu colonul mic. Această întârziere este favorizată şi de acţiunea contracţiilor retropulsive cu originea în zona distală a colonului dorsal drept, în apropierea joncţiunii cu colonul mic. Trecerea ingestei spre colonul transvers este întârziată în scopul expunerii ei prelungite la acţiunea fermentativă a microorganismelor. Traversarea colonului de către ingesta durează între 24 şi 96 ore.

Calul este susceptibil la boli digestive datorate tulburărilor de tranzit create de reducerea lumenului colonului în zona flexurii pelviene.

De asemenea, colonul de cal prezină contracţii de segmentare, cu rol în fragmentarea masei de fecale, şi contracţii peristaltice propulsive. Forma caracteristică a fecalelor de cal este creată prin contracţiile de segmentare ale micului colon.

REGLAREA pH-ULUI

Pentru desfăşurarea în bune condiţiuni a proceselor fermentative din intestinul gros, acesta trebuie să dispună de mecanisme adecvate pentru tamponarea pH-ului creat de AGV rezultaţi. Efectul tampon al salivei, care nu se propagă până la intestinul gros, datorită pH-ului scăzut al conţinutului gastric, este înlocuit de cel al cantităţilor ridicate de lichide bogate în tampon bicarbonat şi tampon fosfat secretate de intestinul subţire. Aceste secreţii mimează efectul salivei la rumegătoare. La acestea se adaugă secreţiile glandulare ale mucoasei intestinului gros, de asemenea bogate în bicarbonat şi diferiţi electroliţi.

Furajele bogate în amidon ajung în intestinul gros în aproximativ două ore de la ingestie, moment în care începe producerea intensă de AGV. În timpul perioadei de producere activă a AGV, cantităţi mari de lichide bogate în sodiu, bicarbonat şi cloruri trec din sânge prin traversul mucoasei intestinului gros în lumenul acestuia, ca răspuns la acţiunea hiperosmotică a AGV. Aceste secreţii ale intestinului gros împreună cu cele ale intestinului subţire realizează tamponarea conţinutului luminal. Mişcarea apei spre lumenul intestinal este rezultatul secreţiilor mucosale în timp ce mişcarea ei în sens invers este asociată cu absorbţia AGV. Mecanismul molecular al absorbţiei AGV la cal este identic cu cel de la rumegătoare.

PARTICULARITĂŢI ALE DIGESTIEI LA IEPURE: COPROFAGIA

Dezavantajul fermentării celulozei în porţiunea posterioară a intestinului este compensat la unele specii de erbivore prin recircularea digestivă a acestui nutriment. Astfel, unele specii de erbivore exonerează două tipuri de crotine: *crotine tari* şi *crotine moi*, acestea din urmă fiind denumite şi *cecotrofe*. Crotinele tari sunt formate în colon şi reprezintă forma comună de fecale elaborate de aceste erbivore. Crotinele moi sunt formate în cecum şi sunt bogate în vitamine şi proteină (masă microbiană). Crotinele moi sunt preluate de către animal din anus şi reingerate. Preluarea şi reingerarea crotinelor moi din anus este numită *coprofagie* (din greceşte: *copros* = fecale; *phagein* = a mânca). Coprofagia prezintă importanţă nutriţională. Prevenirea coprofagiei la şobolan duce la apariţia semnelor de hipovitaminoză K şi biotină şi la scăderea vitezei de creştere cu 15–25%. La iepure, prevenirea coprofagiei duce la scăderea capacităţii de digestie a celulozei, scăderea utilizării proteinelor şi retenţie de azot. Capacitatea de digestie a celulozei creşte din nou când coprofagia este repermisă.

Crotinele moi sunt redeglutite fără a fi remasticate. În stomac, ele au tendinţa de a se depozita separat, în regiunea fundică a stomacului (fig. 6.47). Fiind acoperite de o peliculă de mucus protectoare împotriva acţiunii sucului gastric, ele continuă să fermenteze în stomac timp de mai multe ore, unul din produsele de fermentaţie fiind acidul lactic. În acest fel regiunea fundică a stomacului serveşte drept cameră de fermentaţie, similar rumenului la oaie şi vacă.

Scanned with OKEN Scanner

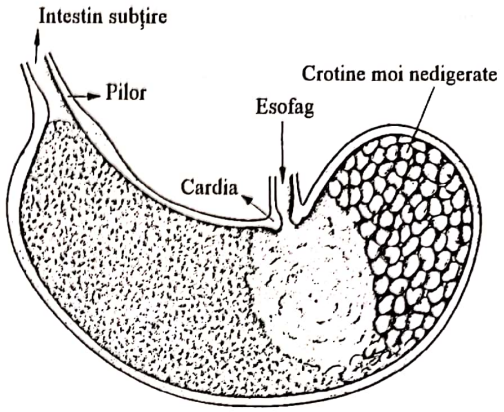


Figura 6.47. Secțiune longitudinală prin stomac de iepure cu vizualizarea conținutului: acumularea crotinelor moi în regiunea fundică a stomacului, unde rămân protejate de acțiunea sucului gastric, făcând astfel posibilă continuarea fermentației bacteriene. Furajele ingerate sunt acumulate în regiunea pilorică, unde mucoasa este prevăzută cu glande digestive, secretoare de suc gastric.

Spre deosebire de lagomorfe (iepure domestic, iepure sălbatic), la rozătoare cele două tipurii de crotine nu diferă substanțial. De asemenea, rozătoarele efectuează o remasticație amănunțită a crotinelor reingerate.

PARTICULARITĂȚI ALE DIGESTIEI LA PĂSĂRI

Structura tubului digestiv al păsărilor diferă prin câteva caracteristici importante de cea a mamiferelor, astfel că procesele digestive evoluează relativ diferit. Particularitățile anatomice mai importante sunt următoarele: absența dinților, transformarea în cioc a maxilarelor, absența vălului palatin (cu excepția porumbelului), prezența guşii şi a stomacului muscular, absența colonului şi prezența a două cecumuri (fig. 6.48).

PREHENSIUNEA, MASTICAȚIA ŞI DEGLUTIȚIA LA PĂSĂRI

Prehensiunea furajelor este efectuată cu ajutorul ciocului, ale cărui formă şi dimensiune sunt adaptate naturii furajelor. Alegerea furajelor se face aproape exclusiv pe baza vederii, gustul şi mirosul având un rol nesemnificativ. La baza alegerii hranei stau forma şi dimensiunile particulelor furajere şi mai puțin culoarea sau compoziția acestora.

Receptorii pentru gust sunt rari, prezenți doar în mucoasa bucală. Limba este puțin mobilă, iar la găină şi porumbel prezintă un epiteliu cornificat.

Dezvoltarea slabă a gustului nu prezintă mari inconveniente deoarece păsările deglutesc hrana fără o masticație prealabilă, astfel că substanțele sapide nu se pot dizolva. Saliva este lipsită de enzime digestive, dar bogată în mucus, având rol în principal în lubrifierea mucoasei buco-faringo-esofagiene şi în formarea bolului alimentar. Pătrunderea furajelor din cavitatea bucală în esofag se face în principal pe baza realizării unei depresiuni intra-esofagiene create de contracția musculaturii esofagului. Transportul furajelor prin esofag se face pe baza undelor peristaltice, cu o viteză de deplasare de circa 1,5 cm pe secundă, la gâscă. Deglutiția apei se face prin ridicarea capului, exclusiv pe baza scurgerii în direcția forței gravitaționale. Porumbelul este singura specie care poate ingera apa prin aspirație.

FIZIOLOGIA GUŞII

Guşa (ingluvium) este o formațiune anatomică rezultată din dilatația esofagului, fusiformă la gâscă şi rață, bilobată la găină şi porumbel, largă şi extensibilă, localizată într-o pungă musculo-cutanată. Primele furaje deglutite după o perioadă de înfometare traversează guşa (ale cărei sfincter sunt deschise) şi stomacul glandular urmând „culoarul ingluvial" şi ajung direct în stomacul muscular. În guşă, furajele se acumulează după umplerea stomacului.

Scanned with OKEN Scanner

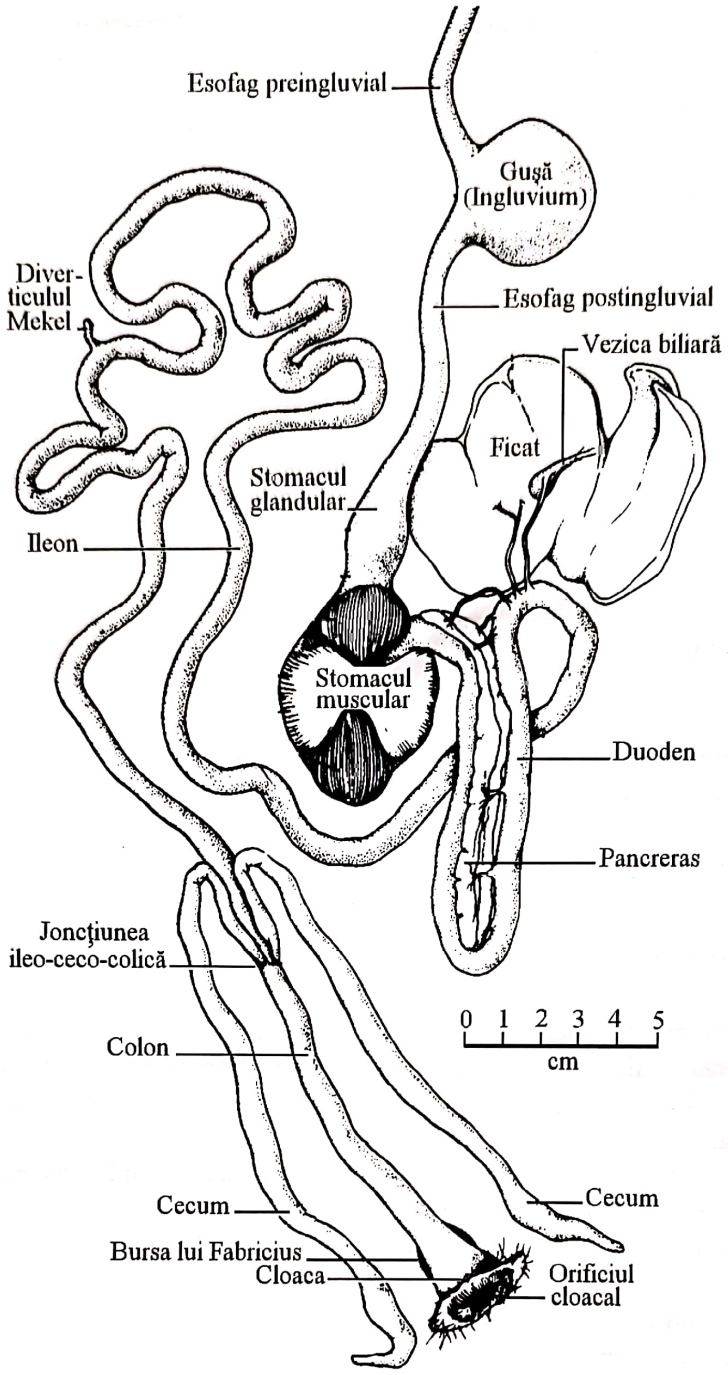


Figura 6.48. Organizarea funcţională a tubului digestiv la curcă, de la esofag la cloacă (după M.J. Swenson şi W.O. Reece, *Dukes' Physiology of domestic animals*. Cornell University Press, Ithaca, U.S.A., 1993).

Motilitatea guşii

Guşa prezintă două categorii de contracţii: contracţii de foame şi contracţii de golire. Primele încep când organul mai conţine încă furaje, la 1–2 ore după consumarea acestora, la porumbel. Contracţiile de foame sunt de tip peristaltic, îşi au originea în esofag şi se deplasează spre stomac, în salve de câte 2–15 contracţii, la intervale de timp bine determinate. Numărul, viteza de deplasare şi intensitatea acestor contracţii cresc pe măsura înfometării. Golirea guşii este declanşată reflex, în funcţie de starea de umplere a restului tubului digestiv, în special a stomacului. Aceasta depinde, de asemenea, de consistenţa, conţinutul în

Scanned with OKEN Scanner

apă şi volumul furaje lor prezente în guşă; furajele moi părăsesc guşa mai repede decât cele solide. Inervaţia guşii este dublă. Secţionarea vagului drept influenţează slab motricitatea guşii în timp ce secţionarea vagului stâng antrenează inhibarea musculaturii guşii ducând la imposibilitatea golirii acesteia, prin închiderea sfincterului posterior. Nervul splanchnic prezintă fibre excitatoare şi fibre inhibitoare.

Rolurile guşii

Principalul rol al guşii este cel de depozit şi de reglare a umplerii stomacului. Guşa realizează în acelaşi timp, înmuierea furajelor şi îmbibarea lor cu apă provenită din salivă şi din secreţiile glandelor esofagiene şi ingluviale. Secreţia proprie a glandelor guşii conţine mucus şi o cantitate foarte mică de enzime; majoritatea enzimelor din guşă provin din furaje sau prin refluxul conţinutului din stomacul glandular şi din intestin. Absorbţia prin peretele guşii este nesemnificativă.

La porumbel, guşa produce „laptele de guşă" necesar alimentării puilor. Acest „lapte" este un lichid alb, bogat în proteine, lipide şi numeroase celule epiteliale descuamate din epiteliul ingluvial; el este adus în cavitatea bucală prin mişcări de regurgitare, iar puii îl preiau direct din cavitatea bucală a mamei. Hiperplazia epitelială ingluvială regresează după 10–16 zile de la clocire. Laptele de guşă este produs de către ambele sexe.

ORGANIZAREA FUNCŢIONALĂ A STOMACULUI LA PĂSĂRI

Stomacul păsărilor prezintă două cavităţi distincte: stomacul glandular (sau ventriculul suscenturiat) şi stomacul muscular.

Stomacul glandular este situat înaintea celui muscular şi reprezintă doar o zonă de tranzit între guşă şi stomacul muscular. Mucoasa lui prezintă numeroase glande vizibile cu ochiul liber, ce se deschid la suprafaţă printr-un canal colector comun mai multor glande. Glandele produc un suc ce conţine acid clorhidric şi pepsină.

Stomacul muscular prezintă o mucoasă cu glande asemănătoare glandelor pilorice ale mamiferelor. Această mucoasă este acoperită cu o membrană rezultată din concreţiunea produsului de secreţie al glandelor sale, cu rol de protecţie mecanică. Secreţia conţine o substanţă proteică asemănătoare keratinei, numită *coalină*. Dezvoltarea stomacului muscular se adaptează regimului alimentar: la păsările granivore hrănite cu furaje voluminoase şi tari, stomacul muscular este foarte voluminos, în timp ce la păsările carnivore este slab dezvoltat. Hrănirea păsărilor granivore cu furaje fin texturate duce la atrofia stomacului muscular.

Sucul gastric este secretat de stomacul glandular şi poate fi recoltat ca şi la mamifere, prin procedeul prânzului fictiv; poate fi obţinut în stare mai mult sau mai puţin pură prin puncţia directă a stomacului muscular sau prin sondaj buco-esofago-gastric. Compoziţia sa depinde de diverşi factori, inclusiv volumul secreţiei. Concentraţia în pepsină este mai scăzută decât a sucului gastric de mamifere: la gâscă este de zece ori mai scăzută decât la câine. Secreţia de suc gastric este discontinuă, încetând sau diminuând în afara perioadelor de digestie.

MOTILITATEA GASTRICĂ LA PĂSĂRI

La găină, stomacul glandular prezintă unde peristaltice regulate, cu o frecvenţă de una per minut în perioada de repaus digestiv. Amplitudinea şi frecvenţa acestor unde este mai mare la masculi, diferenţă atribuită testosteronului.

Cei doi muşchi principali asimetrici din structura stomacului muscular prezintă contracţii ritmice direcţionate în sens opus unul celuilalt, care asigură mărunţirea furajelor între cele două suprafeţe de frecare. Conţinutul stomacal refulat de pe suprafeţele de frecare este readus între aceste suprafeţe prin contracţia muşchilor intermediari.

Contracţiile stomacului muscular prezintă o frecvenţă de 2–4/min, cu o durată de 15–30 secunde fiecare, funcţie de consistenţa alimentelor şi de acţiunea excitatoare mecanică pe care acestea o exercită. Presiunea endocavitară a stomacului muscular creşte în timpul unei contracţii, la păsările granivore, atingând 100–150 mmHg la găină, 265–285 mmHg la gâscă şi 180 mmHg la raţă, în funcţie de natura furajelor (Kolb, 1974).

Scanned with OKEN Scanner

PARTICULARITĂŢI ALE DIGESTIEI GASTRICE LA PĂSĂRI

Datorită capacităţii volumetrice reduse a stomacului glandular, furajele rămân în cavitatea acestuia doar o durată redusă de timp. pH-ul conţinutului în acest compartiment este încă ridicat, nefavorabil acţiunii pepsinei. Furajele prezintă o suprafaţă redusă de contact cu enzimele digestive. Timpul scurt de staţionare a furajelor în stomacul glandular precum şi condiţiile nefavorabile activităţii pepsinei fac ca sucul gastric să nu-şi poată exercita acţiunea decât în segmentul duodenal al tubului digestiv. Stomacul glandular are un rol mai mult de compartiment de transit al ingestei de la guşă la stomacul muscular.

Sucul gastric poate fi recoltat prin aceleaşi metode ca şi la mamifere, cum ar fi metoda prânzului fictiv, de exemplu. Compoziţia sucului gastric depinde de diferiţi factori. De remarcat conţinutul în pepsină, mult mai redus faţă de mamifere. La gâscă, de exemplu, conţinutul în pepsină al sucului gastric este de zece ori mai redus decât al celui de câine. Injecţia de acetilcolină, sau pilocarpină stimulează secreţia unui suc bogat în enzime, acid clorhidric şi mucus relevând dependenţa acestei secreţii de sistemul vegetativ parasimpatic. Secreţia naturală de suc gastric este discontinuă, încetând sau diminuând considerabil între perioadele de hrănire.

Principala funcţie a stomacului muscular este amestecarea şi mărunţirea furajelor provenite prin deglutiţie sau din guşă. Acţiunea de mărunţire a furajelor este favorizată de prezenţa în acest compartiment a pietricelelor, considerate ca suplinitori ai dinţilor. Cantitatea de pietricele din stomacul muscular este de 6–10 g la găină, 30 g la gâscă şi 10 g la raţă. Prezenţa pietricelelor contribuie la mărunţirea corespunzătoare a porumbului şi grâului administrate sub formă de boabe. Absenţa totală a pietricelelor din stomacul muscular nu antrenează, însă, tulburări de creştere, sănătate sau pontă. Nici ablaţia stomacului muscular nu e urmată de tulburări digestive importante dacă păsările sunt hrănite cu firaje prelucrate mecanic.

Dezvoltarea stomacului muscular este adaptată regimului alimentar, fiind mult mai voluminos şi puternic la păsările granivore decât la cele carnivore.

PARTICULARITĂŢI ALE DIGESTIEI INTESTINALE LA PĂSĂRI

Intestinul păsărilor este mult mai scurt, raportat la lungimea corporală, comparativ cu cel al mamiferelor. La găină, de exemplu, lungimea intestinului nu depăşeşte decât de 4–6 ori lunginea corporală. Mucoasa intestinală prezintă doar glande Lieberkühn, lipsind glandele Brunner. Diverticulul Meckel marchează jumătatea lungimii intestinului. La limita dintre intestinul subţire şi intestinul gros se deschid cele două cecumuri. Intestinul gros este reprezentat doar de rectum ce se deschide în cloacă. Vezica biliară este prezentă la găină, curcă, raţă şi gâscă.

Intestinul subţire este principalul segment în care are loc digestia. Sucurile pancreatic şi intestinal au acelaşi echipament enzimatic cu cel al mamiferelor. Sucul pancreatic conţine enzime proteolitice, enzime amilolitice şi o lipază. Sucul intestinal conţine proteaze şi amilază. Bila păsărilor, slab acidă, conţine şi o amilază al cărei rol este mult mai slab decât al celei pancreatice.

Dată fiind lungimea mică a intestinului şi timpul scurt de tranzit digestiv, intestinul păsărilor trebuie să exercite o acţiune digestivă foarte rapidă.

O particularitate importantă a digestiei intestinale la păsări este valoarea slab acidă a pH-ului conţinutului intestinal pe lungimea întregului intestin (tabelul 6.5).

Tabelul 6.5

pH-ul conţinutului diferitelor compartimente ale tubului digestiv la găină şi raţă
(E. Kolb, după Farner, 1973)

Specia	Guşă	Stomac glandular	Stomac muscular	Duoden	Jejun	Ileon	Rect şi colon	Cecum
Găină	4,51	4,40	2,60	5,76–6,01	5,78–5,90	6,27–6,42	6,26	5,71
Raţă	4,92	3,41	2,33	6,01–6,19	6,11–6,69	6,87	6,73	5,88

Valorile maxime ale acidităţii au fost înregistrate în conţinutul stomacului muscular iar valorile minime în ileon. La găină, valorile pH-ului stomacului muscular sunt net superioare altor specii de păsări.

Scanned with OKEN Scanner

PARTICULARITĂȚI ALE DIGESTIEI ÎN CECUMURI

Cecumurile sunt slab dezvoltate la păsările domestice. La porumbel, cecumurile sunt reprezentate de două funduri de sac rudimentare, fără funcție digestivă. La gâscă, rață și găină, cecumurile sunt bine dezvoltate și conțin țesut limfoepitelial din abundență. În aceste compartimente digestive au loc procese fermentative datorate acțiunii bacteriilor. Cea mai importantă funcție a cecumurilor este digestia celulozei. Celuloza, însă, suportă doar o descompunere parțială. Datorită faptului că doar o cantitate mică de conținut intestinal pătrunde în cecumuri, capacitatea celulozolitică a acestora rămâne redusă. Celuloza din fibre brute de orz nu este digerată în timp ce, la găină, celuloza din făina de porumb sau de grâu este digerată în procent de 7–9%. La unele specii de păsări sălbatice, celuloza suportă o semnificativă hidroliză în cecumuri, eliberând cantități însemnate de energie. Ablația cecumurilor nu afectează sănătatea animalului, rolul acestor organe fiind secundar în aprovizionarea cu vitamine din grupul B. Cecumurile au un oarecare rol în absorbția apei, concentrația în apă a conținutului lor fiind mai redusă decât a celui rectal. Antiperistaltismul intestinal aduce în colon o parte din urina deversată în urodeum. Conținutul în acid uric din această urină reprezintă sursă de azot pentru bacteriile cecale. Reabsorbția apei din urina refluxată reprezintă o altă funcție a cecumurilor.

DEFECAȚIA LA PĂSĂRI

Evacuarea materiilor fecale la păsări este precedată de o inspirație și ajutată, astfel, de presiunea exercitată de sacii aerieni asupra intestinului. Consistența fecalelor variază cu specia de păsări și cu natura furajelor ingerate. Se disting fecale provenind din rect și fecale provenind din cecumuri, cele provenind din rect fiind într-o stare fermentativă mult mai avansată. Fecalele provenind direct din cecumuri sunt evacuate, în medie, o dată pe zi, în timp ce frecvența eliminărilor de fecale din rect este de circa zece defecații pe zi.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 7

HOMEOSTAZIE ENERGETICĂ, METABOLISM ŞI TERMOREGLARE

Asigurarea ţesuturilor cu substanţe nutritive în funcţie de cerinţele acestora poartă numele de *homeostazie* energetică.

Substanţele nutritive sunt clasificate din punct de vedere chimic în şase categorii: **glucide, lipide, proteine, apă, săruri minerale** şi **vitamine**. Glucidele, lipidele şi proteinele sunt *nutrimente propriu-zise*, furnizoare de energie. Substanţele furnizoare de energie pentru organismul animal se numesc *combustibili metabolici*. Principalii combustibili metabolici sunt *glucoza*, *aminoacizii* şi *acizii graşi*. Apa, mineralele şi vitaminele sunt *nutrimente accesorii*. Ele sunt esenţiale pentru viaţă, dar nu furnizează energie.

HOMEOSTAZIA ENERGETICĂ ÎN DIFERITE FAZE ALE DIGESTIEI

Cerinţele energetice ale organismului animal nu sunt în concordanţă cu fluctuaţiile mari ale intensităţii procesului de absorbţie. Există perioade când cerinţele energetice ale organismului sunt foarte ridicate, iar aceste perioade nu corespund cu cele în care are loc o absorbţie rapidă a nutrimentelor. De aceea organismul animal şi-a perfecţionat sisteme sofisticate pentru aprovizionarea cu substanţe nutritive a diferitelor ţesuturi în funcţie de cerinţele acestora, tamponând efectele perioadelor de înfometare sau saţietate.

Mecanismele homeostaziei energetice prezintă aspecte diferite, în funcţie de aportul nutritiv. Aportul nutritiv recunoaşte trei perioade (faze): perioada de absorbţie digestivă, perioada interdigestivă (postabsorbtivă) şi, eventual, perioada de înfometare prelungită.

HOMEOSTAZIA ENERGETICĂ ÎN PERIOADA DE ABSORBŢIE DIGESTIVĂ

În perioada de absorbţie digestivă, procesele metabolice din ficat şi ţesuturile periferice sunt direcţionate spre depozitarea substanţelor nutritive provenite din aport (fig. 7.1).

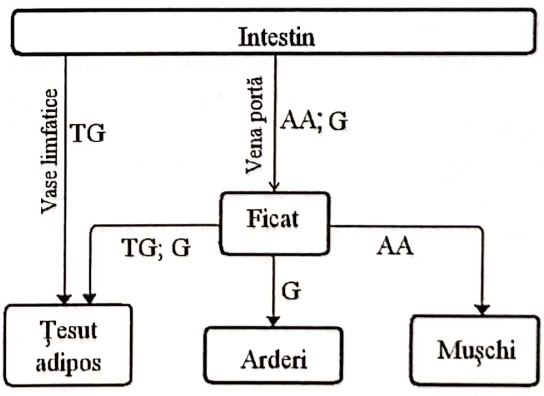


Figura 7.1. Direcţiile metabolice dominante în timpul absorbţiei nutrimentelor digerate: mişcarea substanţelor nutritive spre ţesuturile de depozit: aminoacizii către muşchi, iar trigliceridele către ţesutul adipos, şi utilizarea glucozei drept combustibil metabolic. AA – aminoacizi; G – glucoză; TG – trigliceride.

Căile metabolice ale glucidelor

Glucidele sunt absorbite de enterocite prin polul lor apical sub formă de monoglucide şi sunt eliminate prin polul bazolateral sub formă de glucoză. Aceasta presupune că în epiteliul intestinal are loc convertirea altor monoglucide absorbite (pentoze, galactoză etc.) la glucoză. Glucoza absorbită este condusă prin vena portă la ficat. O parte din glucoza absorită rămâne în sânge pentru menţinerea constantă a glicemiei. Ficatul reţine surplusul de glucoză sanguină şi îl transformă în glicogen şi trigliceride. În timpul ingestiei, secreţia de insulină se intensifică chiar înainte ca absorbţia glucozei să fie maximală, fiind stimulată de *peptidul gastric inhibitor* şi, probabil, de alţi hormoni intestinali, având rolul de a pregăti ficatul şi alte ţesuturi pentru primirea glucozei.

Conversia glucozei absorbite în glicogen

Sub influenţa insulinei, în ficat, glucoza este direcţionată spre sinteza de glicogen şi depozitată sub această formă, ceea ce evită creşterea exagerată a concentraţiei ei în sânge. Insulina stimulează căile metabolice intracelulare de sinteză a glicogenului.

Cantitatea totală de glicogen care poate fi stocată în ficat este limitată la maxim 10% din greutatea ficatului. La om, această cantitate reprezintă aproximativ 100 g. Ficatul nu poate prelua şi stoca sub formă de glicogen întreaga cantitate de glucoză absorbită. De aceea, organismul posedă şi alte mecanisme de preluare a excesului de glucoză. Un astfel de mecanism este sinteza de acizi graşi (vezi mai jos). Dacă nu ar exista o astfel de alternativă, concentraţia glucozei sanguine ar scăpa de sub control după ce cantitatea de glicogen hepatic ar atinge valorile maxime.

Glicoliza

O altă cale metabolică urmată de glucoza absorbită este cea a glicolizei. Glicoliza (sau calea Embden-Mayerhoff) reprezintă procesul de degradare anaerobă a glucozei, până la acid lactic. Acidul lactic este reconvertit, în ficat, în *acid piruvic* (produs intermediar al glicolizei) care poate fi degradat pe calea aerobă până la CO_2 şi H_2O sau poate fi utilizat în metabolismul protidelor. Glicoliza are loc în toate ţesuturile, dar intensitatea cea mai mare de derulare se manifestă în special în ficat şi muşchi.

Bilanţul glicolizei este de 2 moli ATP/mol glucoză. Deşi mică, această energie este importantă fiziologic, fiind pusă la dispoziţia organismului în situaţii de efort intens, când ventilaţia pulmonară nu poate acoperi întregul necesar de oxigen al organismului.

Catabolismul aerob al glucozei

Piruvatul format prin reducerea acidului lactic intră în **mitocondrie**. Catabolismul acidului piruvic în aerobioză începe cu decarboxilarea acestuia şi formarea de acetil-CoA. **Acetil-CoA este o placă turnantă între cele trei mari metabolisme**, putând proveni din degradarea aminoacizilor glucoformatori, din degradarea acizilor graşi sau din cea a glucozei. La rândul ei, acetilCoA poate lua diferite căi metabolice: poate fi utilizată în sinteza de aminoacizi (şi, consecutiv, proteine) sau sinteza de acizi graşi (şi, consecutiv, lipide) sau poate intra în ciclul lui Krebs.

Prin catabolismul glucozei în ciclul acizilor tricarboxilici (ciclul lui Krebs) rezultă în final CO_2 şi H_2O, cu un bilanţ energetic de 38 moli ATP/mol glucoză. Ciclul lui Krebs se desfăşoară în majoritatea celulelor, cu excepţia eritrocitelor.

Calea pentozofosfat de catabolizare a glucozei

8–30% din totalul glucozei este catabolizat pe calea pentozofosfaţilor. Aceasta este o cale metabolică minoră deoarece nu produce o cantitate importantă de energie. Ea este totuşi importantă în cazul eritrocitelor, care au absolută nevoie de glucoză deşi necesarul lor metabolic este redus comparativ cu al altor celule. Tot pe calea pentozofosfaţilor se asigură riboza şi dezoxiriboza necesare în sinteza acizilor nucleici şi a enzimelor cu structură nucleotidică. De asemenea, pe această cale este sintetizat NADPH, necesar pentru anabolismul acizilor graşi.

Conversia glucozei absorbite în acizi graşi

Sinteza acizilor graşi din glucoză începe cu *glicoliza*: formarea de acid lactic → piruvat → acetilCoA → ciclul lui Krebs. În timpul absorbţiei, însă, cantitatea de acetil CoA este excedentară, iar ciclul lui Krebs, deşi se derulează cu intensitate maximă, nu poate prelua întrega cantitate de piruvat în scopuri energetice. De

Scanned with OKEN Scanner

aceea, într-o primă fază, **piruvatul** este legat de **oxaloacetat** formând **citrat**. Citratul format nu este, însă, degradat în continuare în ciclul Krebs (fiind excedentar), ci părăseşte mitocondria şi ajunge în citosol. Ajuns în citosol, citratul oferă doi atomi de carbon pentru sinteza de acizi graşi. Porţiunea rămasă din molecula de citrat este reciclată în mitocondrie. Astfel, citratul are rol de cărăuş de unităţi acetat, provenite din descompunerea glucozei, din mitocondrie în citosol. Sinteza de acizi graşi din acetil-CoA are loc pe calea malonil-CoA sau pe calea alfa-elongaţiei (fig. 7.2). Sinteza de acizi graşi direct din glucoză se realizează în principal în *ficat* şi în ţesutul adipos. Procesul de conversie a glucozei în acizi graşi (recte, lipide) este *ireversibil*; astfel că glucidele pot forma acizi graşi, dar acizii graşi nu pot forma glucide.

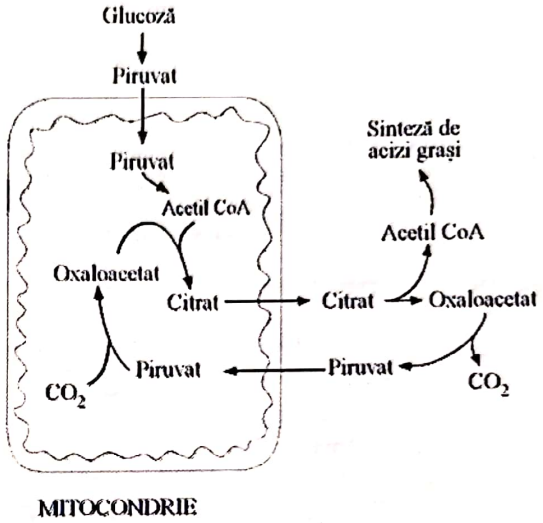


Figura 7.2. Sinteza hepatică de acizi graşi din glucoză. Citratul îndeplineşte rolul unei navete pentru transportul atomilor de carbon ai acetil CoA în afara mitocondriei deoarece acetil CoA nu poate trece direct prin membrana mitocondrială. Sinteza acizilor graşi este o alternativă a oxidării în ciclul Krebs când există o cantitate de acetil CoA mai mult decât necesară pentru asigurarea energiei celulare prin acest ciclu (după Cunningham J. G., 1992).

Lecitinele, inozitolul, colina şi alte substanţe lipotrope favorizează eliminarea lipidelor din hepatocit prevenind infiltraţia grasă.

Alte căi metabolice ale glucozei

Legată de uridindifosfat (UDP), glucoza este oxidată la acid UDP-glucuronic (utilizat pentru sinteza de mucopoliglucide), galactoză, lactoză şi acid ascorbic.

Transportul şi destinaţia acizilor graşi formaţi în ficat

Acizii graşi formaţi în ficat nu rămân aici, ci sunt transportaţi în *ţesutul adipos* pentru a fi *stocaţi* sub formă de lipide sau la alte ţesuturi, cum ar fi cel muscular, pentru a fi utilizaţi în producerea imediată de *energie*. Deoarece acizii graşi sunt insolubili în plasma sanguină este necesar un mecanism special de transport al acestora. Acest mecanism constă în formarea de particule chilomicron-like (fig. 7.3), denumite *lipoproteine cu densitate mică* (LPDM), agregate moleculare cu densitate mai mică decât a altor lipoproteine din sânge (vezi mai jos). În formarea LPDM, acizii graşi sunt mai întâi *esterificaţi* cu formarea de trigliceride, iar acestea sunt acoperite cu un strat de fosfolipide, colesterol şi proteine specifice. Formarea LPDM este în esenţă acelaşi mecanism prin care sunt transportate lipidele din enterocit, după absorbţia intestinală. În acest ultim caz, lipoproteinele sunt denumite **chilomicroni**. LPDM sunt mai mici decât chilomicronii, dar au structură şi funcţie identică. Chilomicronii şi LPDM eliberează acizii graşi în ţesuturile periferice, procesul fiind controlat de către insulină.

Căile metabolice ale aminoacizilor

Absorbţia şi metabolismul aminoacizilor sunt influenţate de proprietăţile lor metabolice. Din acest punct de vedere se deosebesc aminoacizi *esenţiali* şi aminoacizi *neesenţiali* (tabelul 7.1). În grupul aminoacizilor esenţiali se disting aminoacizii cu *catenă ramificată* (AACR): leucină, izoleucină şi valină, care în general nu pot fi catabolizaţi de ficat. În grupul aminoacizilor neesenţiali se disting aminoacizii de *transport* (glutamat, aspartat, alanină). Aminoacizii de transport sunt utilizaţi în unele reacţii în care grupările amino sunt transferate de la o moleculă la alta sau de la un organ la altul: de exemplu, în transportul grupării amino de la muşchi la ficat (vezi mai jos).

Scanned with OKEN Scanner

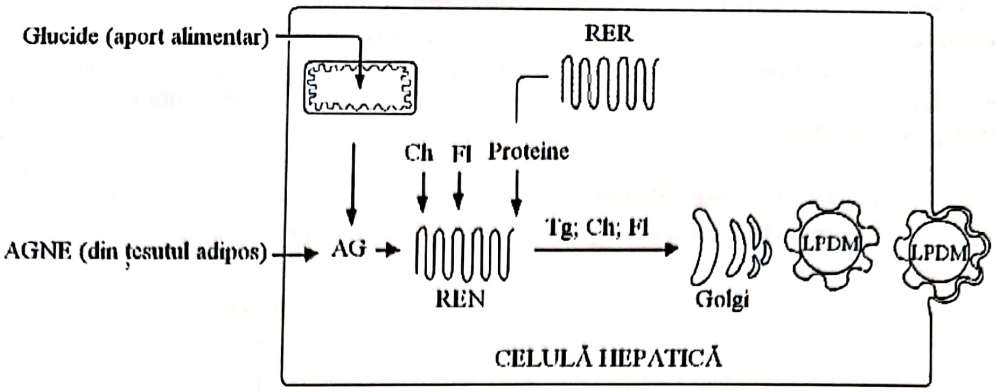


Figura 7.3. Formarea lipoproteinelor cu densitate mică (LPDM) în celula hepatică. Acizii graşi necesari sintezei trigliceridelor sunt sintetizaţi din glucide sau aminoacizi sau provin din ţesutul adipos, din care sunt eliberaţi sub formă de acizi graşi neesterificaţi (AGNE). AG – acizi graşi ; Ch – colesterol; Fl – fosfolipide; Tg – trigliceride; REN – reticul endoplasmic neted; RER – reticul endoplasmic rugos.

Tabelul 7.1

Clasificarea pe criterii metabolice a aminoacizilor (după Cunningham, J.G., 1992)

Aminoacizi esenţiali		Aminoacizi neesenţiali	
Aminoacizi cu catenă ramificată	Alţi aminoacizi esenţiali	Aminoacizi de transport	Alţi aminoacizi neesenţiali
Leucină Izoleucină Valină	Arginină* Histidină Lizină Metionină Fenilalanină Treonină Triptofan	Alanină Glutamină Acid glutamic Asparagină Acid aspartic	Cisteină Glicină Prolină Tirozină Serină

*Esenţial la pisică, neesenţial la multe alte specii.

Modificări structurale ale aminoacizilor în timpul absorbţiei

Raportul cantitativ al aminoacizilor din vena portă este considerabil diferit de cel al hranei ingerate, ceea ce arată că în timpul absorbţiei aminoacizii suportă procese de transformare structurală. De exemplu, glutamatul şi aspartatul sunt *dezaminaţi*, grupările lor aminice fiind transferate piruvatului, cu formare de cetoanalogi (α-cetoglutarat şi oxaloacetat, intermediari ai ciclului Krebs) şi, respectiv, alanină. Toţi aminoacizii pot forma cetoanalogi şi toţi cetoanalogii pot fi reconvertiţi la aminoacizii parentali.

Preluarea de către ficat a aminoacizilor din vena portă

Caracterul anatomic al circulaţiei portale face ca toate substanţele nutritive absorbite din intestin în sânge să treacă prin ficat înainte de a ajunge în circulaţia sistemică (fig. 7.4). Doar 23% din aminoacizii care ajung în ficat în timpul perioadei de absorbţie trece în circulaţia generală, acest procent contribuind la menţinerea constantă a aminoacidemiei. Aminoacidemia, ca şi glicemia, este menţinută în limite relativ constante cifrate la 35–65 mg/dL, la om.

Ficatul foloseşte o parte din aminoacizii reţinuţi (14%) pentru sinteza de proteine proprii şi 6% pentru sinteza de proteine plasmatice, procentul variind cu cantitatea de proteine ingerate. Ficatul sintetizează majoritatea proteinelor serice, inclusiv albuminele şi factorii de coagulare proteici. Proteinele serice sintetizate de ficat îndeplinesc numeroase funcţii, dar nu constituie sursă de aminoacizi. Sursa de aminoacizi pentru sintezele proteice extrahepatice o constituie aminoacizii liberi din sânge.

Scanned with OKEN Scanner

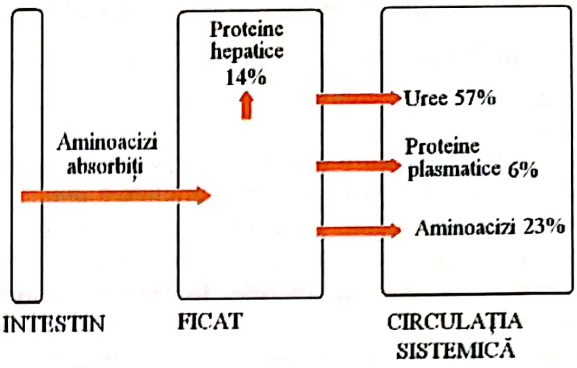


Figura 7.4. Direcțiile metabolice principale urmate de către aminoacizii absorbiți, ajunși în ficat: sinteza de proteine hepatice, sinteza de proteine plasmatice, descompunere până la uree, sau trecerea liberă în circulația sanguină.

Captarea selectivă a aminoacizilor din sângele venei porte de către ficat

Raportul cantitativ dintre diferiții aminoacizi care ies din ficat este diferit de cel al aminoacizilor care pătrund în ficat prin circulația portală. Aminoacizii esențiali, în special ACR, sunt reținuți în procent mai redus în timp ce aminoacizii neesențiali, ca de exemplu alanina, sunt reținuți aproape în totalitate.

Conversia hepatică a aminoacizilor în glucide

Majoritatea aminoacizilor absorbiți suportă în ficat un proces de dezaminare cu formarea cetoanalogilor corespunzători. Cetoanalogii intră în metabolismul glucidelor, în care pot fi catabolizați până la CO_2 și H_2O pentru producerea de energie, pot fi convertiți la glucoză sau glicogen sau sunt șuntați în sinteza de acizi grași. Leucina și lizina sunt singurii aminoacizi care nu pot contribui la sinteza glucozei. Punctele prin care diferiți aminoacizi pătrund în metabolismul glucidelor sunt ilustrate în figura 7.5. Dezaminarea aminoacizilor pentru producerea de glucide este economică la *carnivore* (a căror hrană conține cantități ridicate de proteine, dar puține glucide) și *rumegătoare* (dependente de aportul de aminoacizi pentru o parte din cerințele lor de glucoză, restul fiind asigurat prin conversia propionatului).

Rolul glucagonului în conversia aminoacizilor în glucide

Glucagonul este hormonul cheie cu rol în amorsarea mecanismelor de conversie a aminoacizilor în glucoză.

Ingestia unei hrane bogate în glucide și sărace în proteine determină apariția unei hiperglicemii (post)prandiale: glicemia crescută stimulează secreția de insulină și inhibă secreția de glucagon. Un raport insulină/glucagon ridicat prezintă pericolul unei come hipoglicemice postprandiale. Aceasta nu se întâmplă, însă, în cazul unei ingeste echilibrate în glucide și proteine deoarece creșterea aminoacidemiei stimulează atât secreția de insulină cât și secreția de glucagon. Secreția intensă de glucagon contracarează efectele unei hiperinsulinemii postprandiale prin amorsarea mecanismelor gluconeogenice.

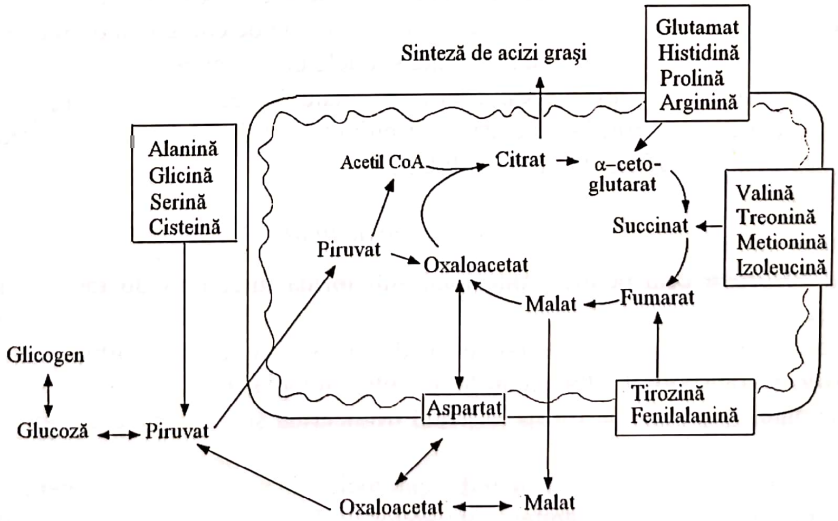


Figura 7.5. Punctele de intrare a diferiților aminoacizi în metabolismul glucidelor și căile de sinteză a glucozei din aminoacizi în procesul de gluconeogeneză (după Cunningham J.G., 1992).

Scanned with OKEN Scanner

Acumularea glucidelor şi a proteinelor în ţesutul muscular în perioada absorbtivă a digestiei

În ţesutul muscular, insulina controlează captarea glucozei şi a aminoacizilor, prevenind astfel creşterea concentraţiei plasmatice a acestor nutrimente în timpul absorbţiei. *Captarea glucozei* de către muşchi este asociată cu sinteza de *glicogen*, ca şi în ficat. Glicogenul muscular, însă, spre deosebire de cel hepatic, nu este disponibil pentru corectarea glicemiei, ci este folosit în special pentru metabolismul muscular.

În urma *captării* insulin-stimulate a *aminoacizilor* de către muşchi, aceştia ajung în *fondul comun de aminoacizi* muscular. *Întrări* în fondul comun de aminoacizi se realizează şi pe baza *degradării* proteinei musculare. *Ieşirile* de aminoacizi din fond se fac în direcţia *sintezei* de proteină musculară şi în cea a *oxidării* pentru producerea de *energie*. În faza de absorbţie a digestiei, fondul comun de aminoacizi creşte prin preluările digestive de aminoacizi, crescând astfel disponibilităţile pentru sinteze proteice musculare. Astfel, proteinele musculare au, pe lângă rolul funcţional în contracţia musculară, şi rol de stocare a aminoacizilor, constituind *fondul comun de aminoacizi* (fig. 7.6).

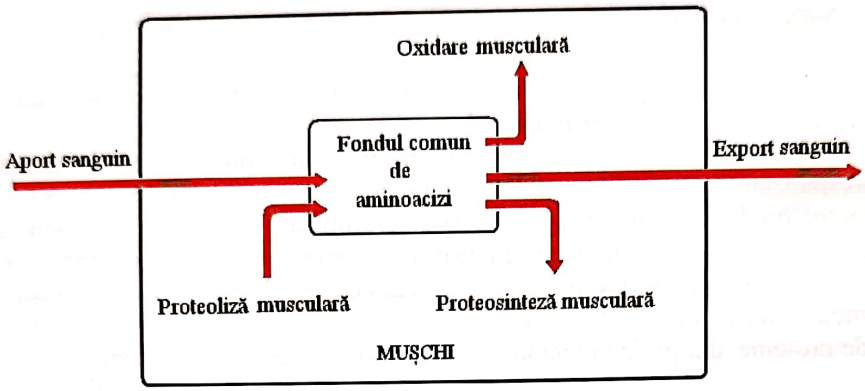


Figura 7.6. Sursele şi căile de intrare/ieşire a aminoacizilor în/din fondul comun de aminoacizi muscular.

Metabolismul lipidelor

Importanţa depozitării energiei în organism sub forma trigliceridelor

Trigliceridele reprezintă o formă ideală de stocare a energiei datorită următoarelor considerente:

– sunt substanţe puternic reduse (conţin în molecula lor puţin oxigen comparativ cu carbonul sau hidrogenul), ceea ce le calitatea de surse energetice foarte concentrate, cu valoare energetică dublă faţă de glucide şi proteine;

– ţesutul adipos conţine puţină apă, ceea ce contribuie, de asemenea, la eficientizarea acestei forme de depozit, permiţând organismului să transporte o cantitate maximală de energie la o greutate minimă.

Depozitarea energiei sub formă de lipide prezintă şi unele dezavantaje:

– grăsimile, fiind insolubile în apă, necesită forme speciale de transport sanguin;

– acizii graşi nu pot fi convertiţi la glucoză, deci nu pot contribui la aprovizionarea energetică a SNC (în schimb, corpii cetonici, derivaţi lipidici hidrosolubili, pot asigura în mare parte acest necesar energetic).

Aportul exogen de lipide

Lipidele sunt absorbite prin peretele intestinal sub forma miceliilor de mono-, di- sau trigliceride, glicerol şi acizi graşi.

După traversarea membranei apicale, compuşii de digestie lipidică absorbiţi sunt repede preluaţi de către *molecule-cărăuş* şi transportaţi intracelular la reticulul endoplasmic. Ajunşi la reticulul endoplasmic, în majoritate, aceşti compuşi sunt re-esterificaţi formând trigliceride şi fosfolipide. Lipidele reesterificate sunt apoi împachetate în *chilomicroni*.

După formare, chilomicronii sunt eliminaţi din enterocit prin membrana bazolaterală în spaţiile laterale, ajung în ţesutul interstiţial, traversează peretele capilarelor limfatice, şi sunt drenaţi în final în limfa canalului toracic. Canalul toracic drenează limfa în vena cavă caudală, pe această cale chilomicronii ajungând în circulaţia sanguină, ocolind ficatul.

Scanned with OKEN Scanner

Plasma sanguină postabsorbtivă conţine şi acizi graşi liberi, în concentraţii reduse, cu un timp de înjumătăţire de doar 2 minute şi un *turn-over* foarte ridicat (200 g/zi la om). Circa 40% din acizii graşi liberi sunt oxidaţi de muşchi, pentru care constituie sursa principală de energie. Restul sunt re-esterificaţi la trigliceride. Acizii graşi liberi din plasmă asigură până la 50% din necesarul lipidic pentru oxidare, restul fiind asigurat de lipidele intracelulare.

Transportul şi destinaţia lipidelor

Trigliceridele şi colesterolul, care reprezintă componentele majore ale lipidelor plasmatice, circulă în sânge sub formă de particule lipoproteice cu dimensiuni cuprinse între 75 şi 1 500 nm (Ginsburg şi Costoff, 1992). Miezul hidrofob, nepolar, al acestor particule conţine trigliceride şi colesterolesteri. Suprafaţa polară conţine fosfolipide, colesterol şi apoproteine. Lipoproteinele plasmatice au densităţi şi compoziţii diferite (tabelul 7.2). Printre funcţiile lor se numără : facilitarea transportului trigliceridelor, activarea enzimelor metabolismului lipoproteinelor şi ataşarea lipoproteinelor la receptorii de membrană celulară specifici.

Tabelul 7.2

Densitatea şi compoziţia diferitelor tipuri de particule lipoproteice
(după Ginsburg şi Costoff, *Essentials of human physiology*, 1992)

Specificare	Densitate	Trigliceride (%)	Acizi graşi liberi %)	Colesterol		Proteine (%)
				Esteri (%)	Fosfolipide (%)	
Chilomicroni	< 0,94	85	2	4	8	2
Lipoproteine cu densitate foarte mică	0,94 – 1,006	60	6	16	18	10
Lipoproteine cu densitate intermediară	1,006 – 1,019	30	8	22	22	18
Lipoproteine cu densitate mică	1,019 – 1,063	7	10	40	30	25
Lipoproteine cu densitate mare	1,063 – 1,21	5	4	15	5	50

Captarea lipidelor în ţesutul adipos în perioada de absorbţie

Chilomicronii formaţi în perioada de absorbţie în epiteliul intestinal sunt rapid clarificaţi, la un timp de înjumătăţire de 5 minute. Trigliceridele chilomicronice şi LPDM sunt parţial hidrolizate de către *lipoproteinlipază*, enzimă amplasată pe suprafaţa celulelor endoteliale ale capilarelor ţesuturilor adipos, muscular şi cardiac. Acizii graşi eliberaţi sunt transportaţi prin traversul celulelor epiteliale şi preluaţi pentru resinteza şi depozitarea intracelulară a trigliceridelor. Restul particulei chilomicronice conţine puţine trigliceride şi va fi îmbogăţită în colesterol prin interacţiune cu lipoproteinele cu densitate mare. Acest rest este descompus la acizi graşi liberi, glicerol şi colesterol liber. Rezultatul net al metabolismului chilomicronilor este transferul majorităţii trigliceridelor din hrană către ţesutul adipos şi al colesterolului către ficat. Lipoproteinlipaza este activată de insulină.

Lipoproteinele cu densitate mare sunt numite şi „colesterol bun" deoarece ele reprezintă o formă de transport al lipidelor, formă care protejează arterele împotriva aterosclerozei, înlăturând colesterolul de pe endoteliul acestora şi readucându-l la ficat. De asemenea, lipoproteinele cu densitate mare ajută la excreţia hepatobiliară a surplusului de colesterol. În schimb, lipoproteinele cu densitate foarte mică şi cele cu densitate mică păstrează colesterolul în circulaţie.

Sinteza de lipide în perioada de absorbţie

În perioada de absorbţie a nutrimentelor, în *ficat* şi *ţesutul adipos* sunt sintetizate lipide. În ficat, sub controlul insulinei, sunt convertiţi la acizi graşi glucidele şi aminoacizi în exces proveniţi din absorbţie. Acizi graşi sunt esterificaţi şi încorporaţi în LPDM prin intermediul cărora sunt transportaţi la ţesutul adipos. În ţesutul adipos sunt sintetizaţi acizi graşi din glucoza provenită tot din absorbţie şi tot sub influenţa insulinei, care controlează captarea glucozei. În adipocit, glucoza este convertită la acizi graşi pe aceleaşi căi metabolice ca şi în ficat. În plus, la erbivore, acizii graşi sunt sintetizaţi şi din *acetatul* provenit din digestia fermentativă.

Scanned with OKEN Scanner

HOMEOSTAZIA ENERGETICĂ ÎN FAZA POSTABSORBTIVĂ A DIGESTIEI

Faza postabsorbtivă a digestiei este perioada de timp care separă absorbţia a două tainuri succesive. Obişnuit are o durată de câteva ore. Ea se caracterizează prin procese metabolice de mobilizare a unor substanţe nutritive din depozite pentru asigurarea cerinţelor energetice ale organismului. Schema generală a proceselor metabolice din timpul perioadei postabsorbtive este redată în figura 7.7.

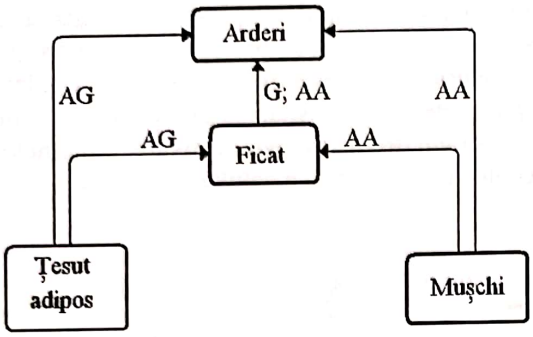


Figura 7.7. Dominanta metabolică în perioada postabsorbtivă: mobilizarea substanţelor nutritive din organele de depozit. Glucoza (G) provenită din glicogenoliză este principalul combustibil metabolic. Sunt mobilizaţi, de asemenea, acizi graşi (AG) şi aminoacizii AA). Aminoacizii pot fi utilizaţi în arderi sau constituie substrat pentru gluconeogeneză.

Sinteza hepatică postabsorbtivă de glucoză

În faza postabsorbtivă a digestiei (între tainuri), ficatul trece de la consumul de glucoză la sinteza de glucoză. În momentul încheierii absorbţiei, aportul digestiv de glucoză încetează, ceea ce duce la scăderea concentraţiei glucozei sanguine. Scăderea concentraţiei glucozei sanguine constituie stimul pentru inhibarea sintezei de insulină şi intensificarea sintezei de glucagon. Organul primar ţintă al glucagonului este ficatul. În ficat, glucagonul stimulează glicogenoliza şi gluconeogeneza pe de o parte, iar pe de alta, inhibă glicogenogeneza şi glicoliza (fig. 7.8).

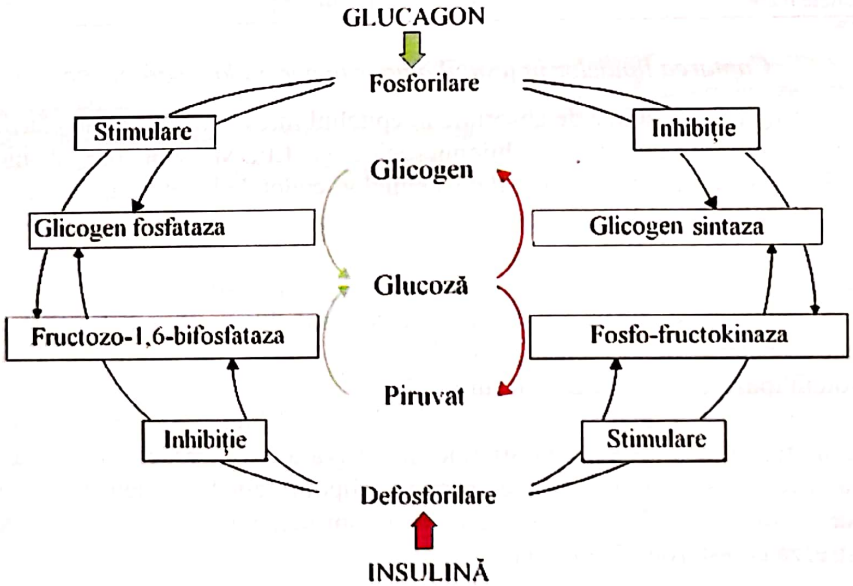


Figura 7.8. Efectul fosforilării asupra a patru enzime **hepatice** cheie cu rol în producerea şi utilizarea glucozei. Toate cele patru enzime sunt fosforilate sub influenţa cAMP. De remarcat că enzimele care favorizează formarea glucozei sunt stimulate de fosforilare, în timp ce enzimele care favorizează utilizarea şi depozitarea glucozei sunt inhibate de fosforilare. Insulina inhibă fosforilarea, iar glucagonul o stimulează.

Aceste efecte metabolice sunt realizate prin activarea adenilciclazei, cu rol în fosforilarea (P) a numeroase enzime intracelulare. Prin procesul de fosforilare, enzimele implicate în mobilizarea şi utilizarea combustibililor metabolici sunt activate (P+), în timp ce enzimele implicate în stocarea substanţelor

Scanned with OKEN Scanner

energetice sunt inhibate (P⁻). De exemplu, insulina, inhibitor al fosforilării, favorizează derularea proceselor anabolice.

Glicogenoliza este stimulată prin activarea *glicogenfosfatazei* (P+) şi inhibarea *glicogensintazei* (P⁻). Căile normale de utilizare intrahepatică a glucozei sunt blocate de glucagon prin inhibarea *fosfofructokinazei* (P⁻), ceea ce duce la acumularea intracelulară a glucozei, care difuzează în sânge.

Rezervele hepatice de glicogen fiind, însă, limitate, ele nu pot menţine concentraţia glucozei sanguine normală decât pentru scurt timp: la om, 6–12 ore în condiţii de efort moderat, scăzând până la 20 minute în condiţii de efort intens. De aceea, în afara glicogenului, organismul trebuie să dispună şi de alte mecanisme pentru asigurarea aportului de glucoză în timpul perioadelor de efort intens sau când intervalul dintre tainuri se prelungeşte peste limitele normale. În aceste condiţii, ale unor solicitări energetice suplimentare, glucoza este obţinută prin gluconeogeneză.

Gluconeogeneza este stimulată prin activarea *fructozo-1,6-bifosfatazei* (P+). Fructozo-1,6-bifosfataza „întoarce" sensul glicolizei, ducând la producerea de glucoză din aceleaşi molecule-intermediari ai glicolizei aerobe: piruvatul şi diferiţi intermediari ai ciclului Krebs. Nu toţi intermediarii ciclului Krebs participă la reacţiile inverse, de resinteză a glucozei, dar rezultatul net al gluconeogenezei este inversul glicolizei. De menţionat că piruvatul şi majoritatea intermediarilor ciclului Krebs provin şi din dezaminarea aminoacizilor glucoformatori.

Activitatea metabolică a ţesutului muscular în faza postabsorbtivă

Între tainuri, procesele metabolice din ţesuturile periferice (muşchi, ţesut adipos) sunt direcţionate în sensul sprijinirii ficatului în livrarea de combustibili metabolici. Masa musculară reacţionează la solicitările energetice prin *mobilizarea de aminoacizi*. Mobilizarea de aminoacizi din muşchi este stimulată în mare grad de absenţa insulinei şi de prezenţa cortizolului, respectiv, mobilizarea se produce când concentraţia sanguină a glucozei scade. Aminoacizii mobilizaţi din muşchii scheletici provin din fondul intracelular de aminoacizi. Scăderea postabsorbtivă a secreţiei de insulină are două efecte asupra celulei musculare: 1) scăderea cantităţii de aminoacizi care pătrund din plasmă în fondul de aminoacizi al celulei musculare, 2) scăderea cantităţii de glucoză care pătrunde în celula musculară în vederea producerii de energie.

Scăderea cantităţii de aminoacizi care pătrunde în celula musculară favorizează degradarea proteinelor celulare pentru menţinerea constantă a fondului de aminoacizi. Reducerea intrărilor de glucoză determină intensificarea utilizării energetice a aminoacizilor celulari.

În timpul fazei postabsorbtive a digestiei, aminoacizii cu catenă ramificată (AACR: *leucină*, *izoleucină* şi *valină*) sunt sursa primară de energie pentru muşchi, deoarece ei reprezintă aproximativ o treime din totalul aminoacizilor musculari. *Catabolismul aminoacizilor musculari* începe cu *dezaminarea* acestora şi formarea de α-cetoacizi. Alfa-cetoacizii intră apoi în *ciclul lui Krebs* pentru producerea de energie. Dezaminarea AACR implică existenţa unei substanţe care să preia gruparea amino. Această substanţă este piruvatul, care, prin preluarea grupării amino, formează **alanina**. Sursă de piruvat este glicogenul muscular, glucoza sanguină sau produşii de metabolism ai α-cetoacizilor proveniţi din AACR. Alanina formată în celula musculară trece în sânge, din care este preluată de ficat.

În *ficat*, *alanina* este convertită la cetoanalogul corespunzător, piruvatul, cu eliberare de *amoniac*. Piruvatul este utilizat în sinteza glucozei. Amoniacul este eliminat din organism sub formă de *uree*. Astfel, alanina reprezintă nu numai un precursor gluconeogenic, ci şi o formă de transport a amoniacului la masa musculară (unde rezultă în cantităţi ridicate în timpul efortului) la ficat pentru formarea de uree. Acest fapt este important deoarece grupările amino neeliminate, rezultate din dezaminări, duc la formarea de compuşi toxici prin modificările de pH aduse sângelui (fig. 7.9).

Dezaminarea intramusculară a AACR în vederea formării de alanină este necesară datorită capacităţii reduse a ficatului de a prelua direct AACR. Alături de absenţa insulinei, procesul de degradare a proteinelor musculare şi de mobilizare a aminoacizilor este stimulat şi de prezenţa *cortizolului*. Prin aceast efect de stimulare a degradării proteinelor şi mobilizare a aminoacizilor musculari, cortizolul îşi exercită rolul de protejare a glucozei şi de creştere a concentraţiei glucozei sanguine (de reamintit că glucagonul îşi exercită efectele asupra ficatului, fără a avea un efect direct asupra muşchiului).

Scanned with OKEN Scanner

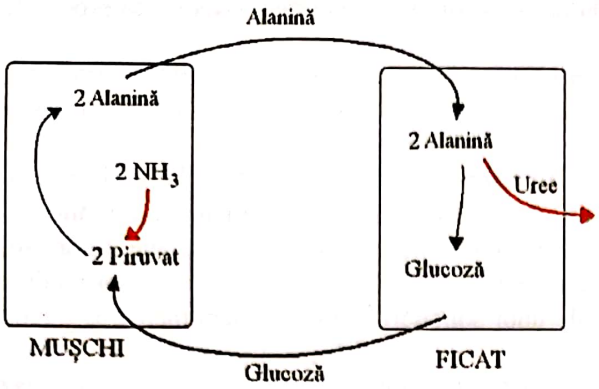


Figura 7.9. Ciclul musculo-hepatic alanină – glucoză: conversia hepatică în glucoză şi uree a alaninei provenite din catabolismul aminoacizilor cu catenă ramificată. Glucoza sintetizată poate fi returnată muşchiului pentru resinteza alaninei. Astfel, ciclul alanină-glucoză reprezintă o cale de transport al azotului de la muşchi la ficat pentru sinteza de uree.

Activitatea metabolică a ţesutului adipos în faza postabsorbtivă

Dominanta metabolică a ţesutului adipos în faza postabsorbtivă a digestiei este *mobilizarea acizilor graşi*. Eliberarea acizilor graşi din ţesutul adipos este realizată prin activitatea enzimei **lipaza hormon-sensibilă** (LHS), activată de *fosforilare*. Această enzimă este stimulată de *scăderea concentraţiei de insulină* în timpul fazei postabsorbtive, insulina inhibând activitatea LHS prin defosforilare. Fosforilarea LHS este principalul mecanism de mobilizare a grăsimilor din ţesutul adipos. Şi *glucagonul* poate avea un oarecare rol în hidroliza trigliceridelor prin stimularea fosforilării LHS, efectul său limitându-se în principal la sfera ficatului. LHS este activată şi de *adrenalină* sau *noradrenalină*, mecanismul exact prin care simpaticul corelează hidroliza trigliceridelor cu cerinţele energetice ale organismului fiind însă insuficient cunoscut. Scăderea insulinemiei rămâne principalul stimul pentru mobilizarea lipidelor.

Acizii graşi (eliberaţi din ţesutul adipos în sânge) sunt legaţi reversibil de albumină pentru a putea fi transportaţi. Acizi graşi legaţi de albuminele sanguine sunt cunoscuţi sub numele de *acizi graşi neesterificaţi* (AGNE), pentru a fi deosebiţi de trigliceridele din chilomicroni şi de lipoproteine. AGNE sunt utilizaţi pentru producerea directă de energie sau sunt preluaţi în cea mai mare parte de ficat şi utilizaţi în sinteza de LPDM sau în sinteza de corpi cetonici.

Sinteza LPDM

Sinteza de către ficat a LPDM atât în timpul absorbţiei digestive (prin conversia glucozei absorbite), cât şi în timpul perioadei postabsorbtive (din AGNE proveniţi din ţesutul adipos) se datorează faptului că plasma are o capacitate redusă de a transport al AGNE, care în sânge circulă *legaţi de albumine*, proteine cu capacitate redusă de transport. Transportul trigliceridelor sub forma LPDM nu mai este albumino-dependent, devenind aproape *nelimitat cantitativ*.

Controlul hormonal al distribuirii LPDM în faza postabsorbtivă

LPDM sunt transportate de la ficat la ţesutul adipos, la muşchi şi la alte ţesuturi. Pătrunderea LPDM în ţesutul adipos în timpul absorbţiei este controlată de către *lipoproteinlipază* (LPL), activată de *insulină*. Tot LPL direcţionează pătrunderea LPDM în muşchi, dar activitatea ei în muşchi *nu mai este insulinodependentă*. Astfel, când aportul de glucoză este redus (în perioada postabsorbtivă sau înfometare prelungită), LPL din ţesutul adipos este inhibată prin absenţa insulinei în timp ce LPL din muşchi rămâne activă, permiţând direcţionarea selectivă a LPDM *numai* în ţesutul muscular.

HOMEOSTAZIA ENERGETICĂ ÎN PERIOADE LUNGI DE SUBNUTRIŢIE SAU ÎN INANIŢIA COMPLETĂ

În perioadele de subnutriţie ca şi în cele de înfometare completă, organismul utilizează pentru producerea de energie cu precădere acizii graşi şi corpii cetonici, protejând glucoza şi aminoacizii (fig. 7.10).

Scanned with OKEN Scanner

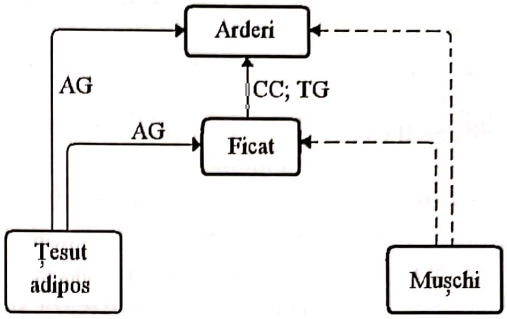


Figura 7.10. Schema generală a metabolismului în perioadele de înfometare prelungită: corpii cetonici (CC), acizii graşi (AG) şi trigliceridele (TG) devin principalii combustibili.

Mobilizarea exagerată a proteinelor în această perioadă ar determina slăbirea exagerată a masei musculare.

Aportul redus de glucoză din perioadele lungi de malnutriție conduce la *mobilizarea* din țesutul adipos a acizilor graşi. Aceştia circulă în sânge legați de proteine, ca AGNE. Deşi AGNE sunt metabolizați de numeroase țesuturi, în mare cantitate sunt preluați de ficat, datorită debitului sanguin ridicat al circulației hepato-portale. Ajunşi în celula hepatică, AGNE pot lua una din următoarele căi metabolice (de reamintit: în perioadele de inaniție prelungită): 1) *oxidare* completă (în cantitate foarte mică) pentru eliberare de energie necesară activității metabolice a ficatului; 2) **esterificare** cu producerea de trigliceride (tot în cantitate mică), 3) producerea de **corpi cetonici** (în cantitate mare).

Corpii cetonici

Corpii cetonici (aceto-acetatul, β-hidroxibutiratul şi acetona) sunt sintetizați în mitocondria hepatică, iar rata lor de sinteză este controlată de cantitatea de acizi graşi care traversează membrana mitocondrială (fig. 7.11). Acizii graşi pătrund în mitocondrie *legați de carnitină*, iar transportul lor este dependent de o enzimă denumită *carnitinpalmitoil-transferaza I* (CPT I), inhibată de *malonil-CoA*. Malonil-CoA este un intermediar in sinteza de acizi graşi. Ea inhibă formarea de corpi cetonici printr-un mecanism *feedback* : în concentrații ridicate, ea inhibă activitatea CPT I şi, în consecință, formarea de corpi cetonici.

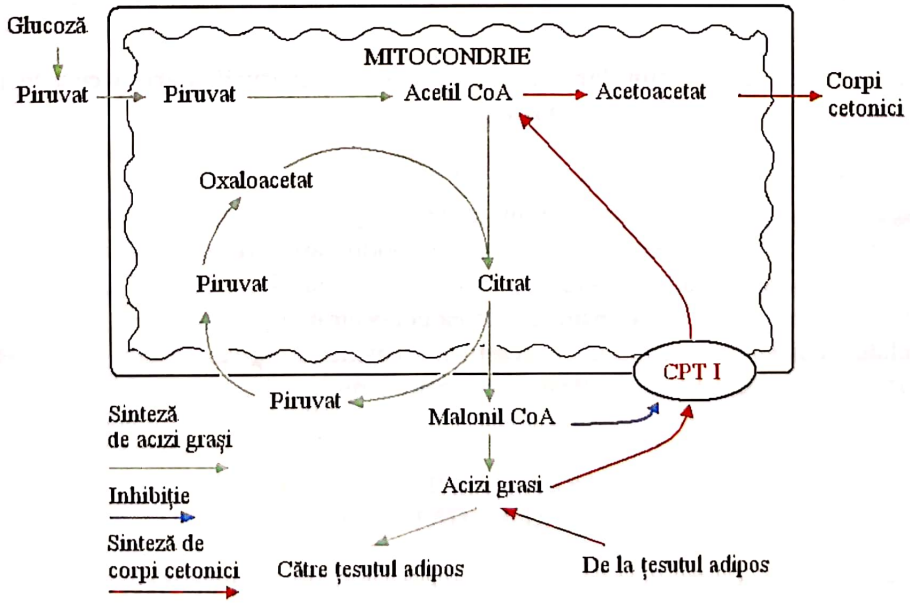


Figura 7.11. Schemă care ilustrează rolul malonil CoA în blocarea oxidării acizilor graşi în celula hepatică. Malonil CoA este un intermediar în sinteza de acizi graşi. Malonil CoA ese produsă în cantitate mare când sinteza de acizi graşi este intensă. Ea blochează activitatea carnitin palmitoil transferazei I (CPT I), enzima care controlează pătrunderea acizilor graşi în mitocondria hepatică, structura în care acizii graşi sunt degradați la corpi cetonici. Malonil CoA constituie un sistem prin care celula hepatică previne oxidarea acizilor graşi nou-sintetizați şi permite oxidarea acizilor graşi eliberați din țesutul adipos (după Cunningham, 2002).

Scanned with OKEN Scanner

Când aportul de *glucoză* (ca precursor al acizilor graşi) este scăzut sau concentraţia de *glucagon* este ridicată comparativ cu cea a insulinei (glucagonul inhibă sinteza de acizi graşi din glucoză) este sintetizată o cantitate redusă de acizi graşi în ficat. Aceasta duce la o concentraţie *scăzută* de malonil-CoA şi *activarea* CPT I, favorizînd pătrunderea acizilor graşi (proveniţi prin lipoliză) în mitocondrie unde sunt *descompuşi* cu formare de acetil CoA.

Deoarece în perioada de inaniţie prelungită, cantitatea de acizi graşi descompuşi este mare se formează o cantitate ridicată de acetil-CoA. O parte din acetil-CoA intră în ciclul lui Krebs, dar nu toată această cantitate poate fi preluată de ciclul Krebs. Surplusul de acetil CoA este utilizat în sinteza de *corpi cetonici*, derivaţi lipidici solubili în apă, care, în concentraţii normale, conservă glucoza şi reduc necesarul pentru gluconeogeneză. Corpii cetonici se sintetizează şi în condiţiile în care catabolismul lipidic se desfăşoară la nivele normale: β-oxidarea moleculei de acid gras se face până când catena acesteia ajunge la un fragment de 4 atomi de carbon: fragmentul respectiv este utilizat în sinteza de corpi cetonici.

Majoritatea corpilor cetonici sunt sintetizaţi în ficat. Producerea corpilor cetonici în alte ţesuturi este mascată de utilizarea lor rapidă în ciclul Krebs.

La rumegătoare, β-hidroxibutiratul este sintetizat în *epiteliul ruminal*.

Deşi corpii cetonici sunt produşi în ficat, ei nu pot fi utilizaţi aici pentru producerea de energie. De aceea întreaga cantitate de corpi cetonici este transportată la *ţesuturile periferice*. Cetonemia are o valoare normală de 20 – 30 mg/dL sânge.

Corpii cetonici pot traversa bariera hematoencefalică astfel încât în perioadele prelungite de malnutriţie pot asigura *în mare parte* (nu în totalitate) necesarul energetic al SNC, la unele specii. Cordul preferă utilizarea corpilor cetonici în locul glucozei.

Catabolizarea corpilor cetonici implică prezenţa NADH şi a $FADH_2$, coenzime reduse formate prin catabolizarea glucozei, cu rol de introducere a corpilor cetonici în ciclul lui Krebs. Există o relaţie de reciprocitate între disponibilul de glucoză şi producţia de corpi cetonici. De aceea, absenţa totală a glucozei duce la imposibilitatea utilizării corpilor cetonici, care, acumulaţi în sânge, duc la o cetogeneză patologică, numită *cetoză*. Cetoza apare mai frecvent la vaci, la începutul lactaţiei, din cauza dirijării majorităţii glucozei pentru sinteza lactozei. Corpii cetonici în exces sunt eliminaţi din sânge prin urină (cetonurie) sub formă de săruri de sodiu sau potasiu, ducând la scăderea rezervei alcaline a sângelui şi instalarea *acidozei*. Acetona se elimină şi prin pulmoni conferind aerului expirat un miros caracteristic, uşor de diagnosticat.

Rolul hormonului de creştere în stimularea utilizării de către ţesuturile periferice a corpilor cetonici şi a acizilor graşi

Utilizarea corpilor cetonici, a AGNE şi a LPDM drept surse de enegie scade necesarul de glucoză şi aminoacizi în acest scop. Aceasta schimbare în utilizarea periferică a combustibililor metabolici este controlată de scăderea secreţiei de insulină, dar şi de alte modificări hormonale. Astfel, la câteva specii are loc creşterea concentraţiei hormonului de creştere în timpul perioadelor lungi de subnutriţie. Hormonul de creştere este *antagonist insulinei*, determinând creşterea concentraţiei glucozei sanguine (prin economisirea pătrunderii în celule), chiar în condiţiile unei secreţii normale, sau aproape normale, de insulină. În plus, hormonul de creştere poate avea efecte directe de conservare a proteinelor şi de mobilizare a lipidelor.

PARTICULARITĂŢI PRIVIND FORMAREA ŞI UTILIZAREA COMBUSTIBILILOR METABOLICI LA RUMEGĂTOARE

Rumegătoarele se află permanent într-o potenţială stare de carenţă de glucoză. Pentru compensarea acestei situaţii, rumegătoarele şi-au perfecţionat două sisteme eficiente de producere şi conservare a glucozei:

1. Majoritatea glucozei la rumegătoare provine prin gluconeogeneză, care la aceste specii se desfăşoară continuu. Din punct de vedere cantitativ, cel mai important precursor al glucozei este **propionatul** (ca acid gras volatil). Ceilalţi acizi graşi volatili, *acetatul* şi *butiratul*, intră în ciclul lui Krebs, dar ca acetil-CoA, care nu poate conduce la producerea netă de oxaloacetat sau glucoză.

De asemenea, aminoacizii proveniţi din absorbţia intestinală constituie substrat gluconeogenic.

Scanned with OKEN Scanner

2. Rumegătoarele îşi asigură stocul de glucoză şi prin protejarea degradării metabolice a acesteia. Acizii graşi, la rumegătoare, sunt sintetizaţi numai în ţesutul adipos, pornind de la *acetat*, niciodată de la glucoză. La rumegătoarele lactante, acizii graşi sunt sintetizaţi şi în celulele acinilor mamari pornindu-se de la acetat sau corpi cetonici.

La vacile cu producţii mari de lapte sau în perioada de vârf a lactaţiei se întâlneşte o tulburare a homeostaziei glucozei datorată utilizării exagerate în sinteza de lactoză, ducând la *cetoza de lactaţie*.

METABOLISMUL APEI

Apa reprezintă circa 60% din greutatea corporală a mamiferelor. Procentul variază cu specia: capră 59%, măgar 62%, oaie 61%, vacă 64%, porc 50%. Un procent mai mare de apă au animalele tinere şi masculii. Conţinutul în apă scade prin dezvoltarea scheletului şi creşterea proporţiei ţesutului adipos.

Compartimentele hidrice ale organismului. 40% din greutatea corporală este reprezentat de apă intracelulară, iar 20% – apă extracelulară. Apa extracelulară include plasma sanguină (circa 5%), lichidul interstiţial şi limfa (circa 15%), lichidele transcelulare (lichidele intraocular, cefalorahidian, sinovial, peritoneal, pleural) şi lichidele secreţiilor digestive (circa 1,5% din greutatea corporală). Apa intracelulară este liberă, fixată pe macromolecule (imbibiţie) sau legată de ioni şi macromolecule (apă de hidratare).

Rolurile fiziologice ale apei decurg din proprietăţilor sale fizice:

– solvent pentru substanţe chimice;

– mediu de difuziune;

– transport de căldură, substanţe nutritive, celule etc;

– lubrifiant pentru reducerea forţei de frecare asociate curgerii lichidelor, mişcarea celulelor şi a diferitelor regiuni corporale unele în raport cu altele.

BALANŢA APEI

Balanţa apei reprezintă echilibrul între intrările şi ieşirile de apă din organism. Deşi cantitatea totală de apă din organism rămâne în general constantă există permanent intrări şi ieşiri.

Intrările de apă se realizează pe următoarele căi:

– ingestie (apă exogenă);

– producţie de apă metabolică (apă endogenă). Prin oxidarea completă a 100 g, lipidele produc 107,5 g apă, glucidele produc 55 g apă, iar proteinele produc 41 g apă. Apa metabolică reprezintă 5–10% din intrările de apă la animalele domestice, ajungând la 100% la rozătoarele de deşert.

Ieşirile (pierderile) de apă se realizează pe căi sensibile (vizibile) şi căi insensibile. Pierderile sensibile sunt reprezentate de eliminările prin fecale, urină, secreţii ale pielii, producţii (lapte, ouă). Pierderile insensibile sunt: evaporarea la suprafaţa pielii şi evaporarea la suprafaţa alveolelor pulmonare.

Între cantitatea de apă care pătrunde în organism şi cea eliminată trebuie să existe un echilibru. Balanţa de apă negativă duce la deshidratare. Echilibrul este menţinut prin intervenţia unor factori fizici, fizico-chimici şi umorali; hidratarea este favorizată de prezenţa coloizilor hidrofili (1 g de serumalbumină reţine 18 mL de apă) şi a electroliţilor (6 g NaCl reţin circa 100 mL apă).

NECESARUL DE APĂ

Cerinţele de apă ale organismului nu cresc linear (nu sunt proporţionale) cu greutatea corporală, ci cu intensitatea proceselor metabolice. În condiţii bazale, necesarul de apă este proporţional cu suprafaţa corporală. De exemplu: o vacă adultă de 500 kg necesită o cantitate zilnică de apă de 3–4 ori mai mare decât un viţel de 50 kg (nu de 10 ori, cât ar fi diferenţa de greutate), deoarece suprafaţa ei corporală este de 3–4 ori mai mare decât cea a unui viţel de 50 kg. Aceeaşi vacă dispune de o rezervă de apă de 10 ori mai mare decât a unui viţel, deşi cerinţele ei sunt doar de 3–4 ori mai mari decât ale viţelului (500 kg greutate corporală reţin 50 L apă, iar 50 kg greutate corporală reţin 5 L apă).

Scanned with OKEN Scanner

REGLAREA METABOLISMULUI APEI

Reglarea nervoasă. În hipotalamusul anterior, în vecinătatea nucleului supraoptic se află centrul setei. Centrul setei este stimulat de creşterea osmolarităţii mediului intern, prin intermediul neuronilor osmoreceptori, creşterea temperaturii centrale, care stimulează termosenzorii locali, şi de starea de uscăciune a mucoasei bucofaringiene, care stimulează receptorii mucoasei. Umezirea mucoasei bucofaringiene sau uşoara anestezie cu mentol reduc, pe cale reflexă, starea de excitare a centrului setei. De la centrul setei, stimulii se transmit la scoarţa cerebrală cu formarea senzaţiei de sete, orientarea spre surse de apă şi ingestia de apă.

Reglarea umorală. Acest tip de reglare se bazează pe două mecanisme:

1. Un mecanism are la baza acţiunea *hormonului antidiuretic* (ADH). Stimularea aceloraşi receptori (amintiţi anterior) determină reţinerea apei în organism acţionând conform următoarei scheme:

– creşterea presiunii osmotice, scăderea volumului sanguin, starea de uscăciune a mucoasei bucofaringiene determină stimularea centrului hipotalamic al setei cu secreţia de ADH care la rândul lui induce reabsorbţia apei din urina în curs de elaborare şi absorbţia apei din conţinutul intestinal (vezi şi *Sistemul excretor*);

– invers, diluarea apei extracelulare (scăderea osmolarităţii) sau creşterea volemiei inhibă secreţia de ADH, excesul de apă fiind eliminat pe cale renală;

2. Cel de-al doilea mecanism de reglare umorală a metabolismului apei are la bază *aldosteronul*, care acţionează după următoarea schemă: reducerea concentraţiei sanguine a Na^+ şi excesul de K^+, scăderea masei sanguine, scăderea presiunii sângelui şi scăderea perfuziei renale stimulează secreţia de *renină* de către aparatul juxtaglomerular → angiotensinogen (globulină plasmatică de origine hepatică) → *angiotensină I* (+ enzima de conversie) → *angiotensină II* → corticosuprarenală → *aldosteron*, care stimulează reabsorbţia renală a sodiului şi, implicit, a apei etc.

METABOLISMUL UNOR MACROELEMENTE

METABOLISMUL FIERULUI

Fierul din alimente fiind trivalent (Fe^{3+}), iar absorbţia sa făcându-se sub formă feroasă (Fe^{2+}), toţi factorii care acţionează ca reducători (transformând Fe^{3+} în Fe^{2+}) favorizează absorbţia. pH-ul acid, acidul clorhidric, acidul ascorbic şi Cu^{2+} favorizează absorbţia; fosfaţii, fitaţii şi grăsimile inhibă absorbţia enterică a fierului.

Fierul este utilizat în sinteza hemoglobinei (vezi capitolul 1, *Sângele*, *Utilizarea fierului în sinteza hemoglobinei*), a mioglobinei, a unor citocromi, a catalazelor şi a peroxidazelor, funcţiile sale fiind legate de funcţiile structurilor în care intră.

Fierul heminic reprezintă 68,2% din fierul total, din care 60% în hemoglobină, 8% în mioglobina muşchilor striaţi şi 0,2% în restul heminelor (citocromi, catalaze, peroxidaze, xantinoxidaze). Excreţia fierului se face pe cale digestivă, pierderile fiind mici deoarece organismul îl recuperează din produşii de catabolism.

METABOLISMUL CALCIULUI

Absorbţia

Calciul este absorbit din tractul gastrointestinal prin difuziune pasivă şi prin transport activ. Difuziunea pasivă a calciului prin traversul mucoasei intestinale are loc în condiţiile unei concentraţii mari în lumenul intestinal. Absorbţia activă a calciului este condiţionată de prezenţa *proteinei Wasserman*, a cărei sinteză este dependentă de prezenţa vitaminei D.

Scanned with OKEN Scanner

Distribuirea calciului în organism

Surplusul de calciu absorbit se depune în oase. Calciul reprezintă 12 – 17% din greutatea corporală, 99% fiind în oase (carbonaţi şi fosfaţi) şi dinţi (fluorură de calciu), iar 1% în lichidele extracelulare şi ţesuturile moi.

Principalul depozit de calciu din corp (99%) este reprezentat de cristalele de hidroxiapatită (*calciu insolubil*). Următorul mare rezervor de calciu este cel *intracelular*. În celula în repaus, concentraţia calciului din citosol este relativ scăzută, calciul fiind legat de proteine sau containerizat în reticulul endoplasmic şi mitocondrii. Concentraţiile citosolice ridicate ale calciului sunt un indicator al unei activităţi celulare crescute.

Cea de-a treia formă de depozit a calciului este cea din *fluidele extracelulare*, reprezentată de calciul interstiţial, calciul din sânge şi o redusă (0,5%) dar importantă parte a calciului osos solubil, care există sub formă de cristale amorfe sau în soluţie, constituind rezervele labile de calciu. În rezervele labile, calciul se află sub formă de săruri de fosfaţi. Aceste săruri sunt în echilibru cu fluidele extracelulare şi servesc ca rezerve imediate de calciu când nivelul sanguin al acestui element scade brusc. În sânge, calciul realizează o concentraţie de circa 5 mEq (4,5–6,5 mEq sau 9–12 mg/dL) din care 45% reprezintă Ca^{2+}, 10% este legat de fosfat, carbonat sau citrat, iar 45% este legat de albumine constituind fracţia nedifuzabilă.

Rolurile calciului

Calciul intracelular este necesar pentru desfăşurarea normală a numeroase procese celulare: contracţie musculară, propagarea şi transmiterea influxului nervos, exocitoza granulelor de secreţie, activarea a numeroase enzime. Calciul extracelular are rol în coagularea sângelui, menţinerea stabilităţii membranei celulare, menţinerea integrităţii structurale a oaselor şi dinţilor.

Cele mai mici cantităţi de calciu, cele aflate în *fluidele extracelulare*, sunt şi cele mai importante pentru controlul fiziologic al concentraţiei calciului din sânge. Calciul osos solubil permite accesul la rezerva mare de calciu din os. Calciul osos solubil contribuie la realizarea unui mecanism tampon care împiedică creşterea sau scăderea excesivă a concentraţiei ionilor de calciu din lichidul extracelular în condiţiile trecătoare de disponibilizare a calciului.

Reglarea metabolismului calciului

Reglarea metabolismului calciului implică controlul mişcării calciului între fluidul extracelular şi trei organe corporale: *osul*, *tractul gastrointestinal* şi *rinichii*. Schimbul de ioni de calciu între fluidele extracelular şi intracelular are loc în legătură cu controlul metabolismului intracelular, prezentând slabe efecte asupra calciului plasmatic. Homeostazia calciului plasmatic este strâns controlată; ajustările se fac în limitele a ±5% faţă de normal. Scăderea calcemiei cu doar 1% determină în 3–5 minute o dublare a secreţiei de parathormon.

Cristalele amorfe sau calciul solubil osos constituie sursa primară şi principală de schimb ionic cu sângele. Şi calciul din osul stabil poate fi mişcat în fluidele extracelulare, dar aceasta are un efect redus asupra reglării rapide a concentraţiei calciului. Procesul continuu de remodelare osoasă implică dizolvarea cristalelor de hidroxiapatită de către *osteoclaste*, construirea matricei osoase de către osteoblaste în tunelele săpate de către osteoclaste şi apoi mineralizarea matricei organice de către noi cristale de hidroxiapatită.

Parathormonul stimulează activitatea osteoclastelor, cu mobilizarea calciului din os (resorbţie), absorbţia intestinală şi reabsorbţia renală a calciului.

Calcitonina (CT) determină hipocalcemie. Creşterea concentraţiei calciului sanguin cu aproximativ 10% determină creşterea imediată a secreţiei de calcitonină (CT) de 3 până la 6 ori. CT scade mobilizarea calciului din rezervele osoase *labile* de calciu către fluidul extracelular, scade resorbţia osoasă prin inhibarea osteoclastelor şi creşte excreţia renală a calciului (vezi şi capitolul *Endocrinologie*).

Scanned with OKEN Scanner

Manifestări clinice ale dereglării metabolismului calciului

La vacă, imediat după fătare, când producţia de lapte este mare, apar uneori semnele unei hipocalcemii acute (decubit permanent şi disfuncţii neuromusculare grave), cunoscute sub numele de *febră vitulară*, datorate pierderii însemnate şi bruşte a calciului prin lapte. La căţea, semne de hipocalcemie (spasme musculare involuntare) apar în vârf de lactaţie, la o săptămână sau două de la fătare.

METABOLISMUL FOSFORULUI

Fosfaţii reprezintă 0,8–1% din greutatea corporală, circa 88% fiind depuşi în oase şi dinţi sub formă de fosfaţi tricalcici, iar 10% regăsindu-se ca fosfaţi anorganici legaţi de glucide, lipide sau protide, ca derivaţi ai acidului pirofosforic, în structura acizilor nucleici, a nucleotidelor coenzime (NAD^+, $NADP^+$, FAD, piridoxalfosfat, tiaminpirofosfat) şi a esterilor macroergici (ATP, GTP, UTP etc.).

Absorbţia fosforului are loc în duoden printr-un mecanism activ, sub formă de PO_4^{3-}, este favorizată de pH-ul acid şi este optimă la raportul Ca/P de 1/1. Concentraţia plasmatică a fosforului este de 2,5–4,5 mg/dL. 30% din fosforul plasmatic este anorganic şi 70% organic. Din cele 30% procente de fosfor anorganic, 10% este fosfor legat ionic de proteine (şi astfel nefiltrabil de către rinichi) iar 90% este fosfor ionic nelegat de proteine, deci filtrabil de către rinichi. Din cele 90% procente de fosfor ionic nelegat de proteine, 5% este fosfor bivalent sub formă de săruri de Mg sau Ca, 30% există ca sare de Na, iar 65% este fosfat ionic liber. Aproximativ 80% din fosforul ionic liber este HPO_4^{2-}, iar 20% este $H_2PO_4^-$. Fosforul organic se află sub formă de fosfolipide, esteri fosforici, fosfoproteine, fosfonucleotide etc.

Rolurile fosforului sunt corelate cu ale compuşilor în structura cărora intră. În plus, fosforul contribuie la menţinerea echilibrului acido-bazic al mediului sângelui, salivei, urinei şi al altor fluide corporale.

Concentraţia serică a fosforului nu este menţinută în limite atât de strânse cum este cea a calciului. La tineret, nivelurile plasmatice ale fosforului sunt de 3–4 ori mai ridicate decât la adult. De asemenea, nivelurile plasmatice ale fosfaţilor prezintă largi variaţii diurne, cu valori maximale seara. Hormonul paratiroidian are efect hiperfosfatemiant prin mobilizarea fosfaţilor din oase şi hipofosfatemiant prin stimularea eliminării lor renale. Calcitonina are efect hipofosfatemiant, scăzând resorbţia osoasă a fosfaţilor, stimulând depozitarea acestora în oase şi excreţia lor renală.

Repartizarea fosforului în organism şi reglarea fosfatemiei sunt corelate cu nivelul calciului, raportul plasmatic Ca/P fiind de 1/1–2/1 la mamifere şi 3/1–3,5/1 la păsări.

METABOLISMUL ŞI FUNCŢIILE VITAMINELOR

Vitaminele sunt biomolecule necesare funcţionării normale a organismului animal. În general, organismele animale nu pot sintetiza vitamine, trebuind să le preia ca atare sau sub forma unor precursori imediaţi din hrană.

PROPRIETĂŢILE GENERALE ALE VITAMINELOR

Vitaminele nu constituie un grup chimic omogen. Ele se definesc prin ansamblul proprietăţilor lor fiziologice, dintre care cele mai tipice sunt următoarele:

– absenţa lor din organism antrenează tulburări cunoscute sub numele de „simptome carenţiale", putând conduce mai lent sau mai rapid la moarte;

– sunt active în doze foarte mici (de ordinul miligramelor sau al fracţiunilor de miligram);

– trebuie să existe în alimentaţie, organismul fiind în general incapabil să le sintetizeze.

Acest ultim punct ilustrează caracterul relativ al noţiunii de vitamină. Aceeaşi substanţă poate fi vitamină pentru o specie de animale şi poate să nu se comporte ca vitamină pentru o altă specie (vitamina C este necesară în alimentaţia omului şi a unor specii de animale, dar nu este necesară în alimentaţia altor

Scanned with OKEN Scanner

specii de animale, care o pot sintetiza). Anumite vitamine, deşi nu sunt sintetizate de organismul animal, de asemenea, nu este necesar să fie conţinute în alimentaţie. Este cazul vitaminei K la mamifere şi al vitaminelor din grupul B la erbivore. Aceste vitamine sunt sintetizate de microflora intestinală, fapt evidenţiabil la animalele axenice, care sunt sensibile la un regim alimentar carenţat în aceste vitamine.

Proprietăţile fizice cele mai importante ale vitaminelor sunt cele privitoare la solubilitate şi la sensibilitate la căldură, agenţi oxidanţi, lumină ş radiaţii ionizante (utilizate în conservarea alimentelor).

În funcţie de solubilitate se disting:

– vitamine hidrosolubile (vitamina C, vitamina P şi vitaminele grupului B)

– vitamine liposolubile (vitaminele A, D, E şi K).

Vitaminele hidrosolubile sunt eliminate prin urină, astfel că rareori se acumulează în doze toxice. Datorită depozitării limitate (cu excepţia vitaminei B_{12}), ele trebuie să existe permanent în furaje.

Vitaminele liposolubile nu sunt sintetizate în organismul animal, sunt digerate împreună cu grăsimile, absorbite prin peretele intestinal şi încorporate în chilomicroni. Ele sunt stocate în principal în ficat, cu excepţia vitaminei E stocate în principal în ţesutul adipos. Aceste vitamine nu sunt eliminate prin urină, astfel că în doze mari pot fi toxice.

NECESARUL DE VITAMINE

Există un necesar teoretic şi un necesar practic de vitamine al animalelor.

Necesarul teoretic de vitamine este doza cea mai mică de vitamine care asigură funcţionarea normală a organismului animal în condiţii experimentale definite. Sunt recunoscute carenţe totale (*avitaminoze*) şi carenţe parţiale (*hipovitaminoze*), ale căror semne clinice sunt mult mai discrete. Necesarul teoretic variază cu specia, iar în cadrul speciei cu categoria de vârstă, starea fiziologică etc. Astfel, pentru fiecare specie, vârstă şi stare fiziologică se calculează un *necesar practic*, care ţine cont de eventualii factori de variaţie.

Există şi o limită superioară a necesarului de vitamine. *Excesul* de vitamine, în special vitamine liposolubile, determină tulburări funcţionale cunoscute sub numele de *hipervitaminoze*. Un exemplu este cel al hipervitaminozei D, care determină fenomene de osificare a arterelor şi a altor organe.

FACTORI DE VARIAŢIE AI NECESARULUI DE VITAMINE

Vârsta. Organismele animale tinere au în general cerinţe vitaminice mai ridicate decât cele adulte. În schimb, la vârste înaintate, cerinţele vitaminice pot fi mai ridicate, un exemplu constituindu-l cerinţele în vitamine C, B_1 şi B_{12} la omul vârstnic.

Natura florei digestive. Când microorganismele tubului digestiv utilizează o vitamină ca factor de creştere, necesarul în acea vitamină creşte. Invers, există numeroase specii microbiene intestinale care sintetizează vitamine reducând sau suprimând necesarul exogen (prin alimentaţie). Acesta este cazul vitaminelor din grupul B şi al vitaminei K sintetizate în rumen şi în intestinul gros al mamiferelor. Vitaminele sintetizate în ultima porţiune a intestinului nu sunt absorbite în totalitate, astfel că ele nu modifică semnificativ necesarul exogen (cazul ecvinelor, a căror floră intestinală există atât în cecum cât şi în colon). Administrarea pe cale digestivă a antibioticelor duce la distrugerea florei saprofite intestinale, reducând sau suprimând sintezele vitaminice digestive, cu creşterea necesarului vitaminic exogen.

Starea de sănătate. Unele stări patologice îngreunează sau blochează absorbţia intestinală a vitaminelor ducând la creşterea cerinţelor. Astfel, afecţiunile hepatice care diminuează secreţia de bilă reduc absorbţia vitaminelor liposolubile; infecţiile şi parazitozele tubului digestiv (coccidioze) afectează mucoasa intestinală reducând absorbţia tuturor vitaminelor.

Compoziţia energetică a hranei. Raţiile bogate în glucide cresc necesarul în vitamina B_1. Raţiile bogate în lipide şi acizi graşi nesaturaţi cresc necesarul în vitamina E. Cantitatea crescută de proteine din hrană creşte necesarul de vitamine A şi B_6 şi scade necesarul de vitamine B_2 şi E.

Compoziţia minerală a raţiei. Cerinţele în vitamina D depind în principal de raportul Ca/P al raţiei: aceste cerinţe cresc când raportul Ca/P depăşeşte valoarea 1,7. O altă relaţie există între seleniu şi vitamina E: raţiile sărace în seleniu cresc necesarul în vitamina E.

Scanned with OKEN Scanner

Interrelaţiile vitaminice. Prezenţa unei vitamine în exces poate exercita o acţiune vicariantă asupra altor vitamine sau, din contră, să crească necesarul în alte vitamine. Astfel, excesul de vitamină C reduce necesarul în vitamine B_1 şi B_2; o acţiune compensatoare există între biotină şi acidul pantotenic. Invers, un exces de vitamină B_1 creşte necesarul în vitaminele B_2 şi PP. Vitaminele C şi D trebuie să fie în echilibru pentru a asigura o bună osificare: excesul uneia din aceste vitamine antrenează creşterea cerinţelor pentru cealaltă.

Prezenţa antivitaminelor. Există substanţe naturale sau sintetice cu acţiune exact opusă vitaminelor, în sensul că administrarea lor provoacă simptome asemănătoare carenţelor vitaminice corespunzătoare. Antivitaminele fac parte din grupul mai mare ale „antimetaboliţilor", grup care înglobează toate substanţele care se opun funcţionării normale a unui metabolism.

Antagonismul prin distrugerea vitaminei

În 1916, Bateman a constatat că şobolanii care primesc o hrană bazată pe albuş de ou crud prezintă o boală care a fost numită „boala albuşului de ou". Către anul 1940, Eakin şi colaboratorii au reuşit izolarea substanţei responsabile de producerea acestei boli, **avidina**, care este o glicoproteidă. După descoperirea biotinei s-a putut constata că administrarea acestei substanţe previne boala. De fapt, avidina se comportă ca o anti-biotină formând cu biotina un complex stabil, inactiv biologic.

Un alt mecanism de inactivare a vitaminelor este cel care intervine în boala descrisă sub numele de „paralizia lui Chastek" întâlnită la vulpile argintii hrănite pe bază de peşte crud. Această boală este comparabilă cu o carenţă în vitamina B_1 (tiamina). Ea se datorează prezenţei în viscerele peştilor a unei diastaze denumite **tiaminază** capabilă de a scinda hidrolitic molecula de tiamină, provocând semne carenţiale. Această diastază poate fi distrusă prin căldură.

Activitatea unor vitamine poate fi blocată prin formarea de combinaţii chimice: izoniazida (medicament antituberculos) poate reacţiona cu aldehide cum ar fi piridoxalul (vitamina B_6), formând o hidrazonă lipsită de activitate vitaminică.

Antagonismul prin competiţie

Un exemplu de antagonism vitaminic prin competiţie a fost furnizat de Link în anul 1941. Link a constatat că **dicumarina** (substanţă care se formează pornind de la două molecule de oxicumarină) are efecte opuse vitaminei K, fiind denumită şi anti-vitamină K . În organism, dicumarina în exces intră în competiţie cu vitamina K inhibând acţiunea acesteia: procesul enzimatic de formare a protrombinei. Dicumarina are structură moleculară analoagă vitaminei K.

Un alt exemplu este cel al sulfamidelor. În 1940, Woods a arătat că **sulfanilamida** este o antivitamină a acidului *p*-aminobenzoic, asimilat ca factor de creştere de grup B, el însuşi intrând în compoziţia moleculei de acid folic, alt factor de creştere şi vitamină din grupul B. Analogia structurală între sulfanilamidă şi acidul *p*-aminobenzoic este flagrantă şi explică efectul terapeutic al acesteia precum şi al altor medicamente cu structură asemănătoare, cum ar fi acidul *p*-aminosalicilic sau acidul *p*-aminofenilarsinic.

Administrarea de *Amprolium* (medicament anticoccidian) în doze mari provoacă apariţia semnelor de avitaminoză B_1 şi invers, administrarea simultană de vitamină B_1 (tiamină), diminuează efectul anticoccidian al Amproliumului.

VITAMINA A ŞI CAROTENII

Carotenii, unii dintre pigmenţii carotenoizi[1], sunt substanţe solubile în apă ce au fost izolate pentru prima dată din morcov (*Daucus carota*). Carotenii sunt foarte răspândiţi în regnul vegetal, existând în general un amestec de trei hidrocarburi izomere, în următoarele proporţii: β-caroten 70%; α-caroten 30%; γ-caroten 0,1%. La animale, carotenii provin din alimentaţie. Substanţele naturale din grupul carotenoidelor au proprietăţi biologice identice cu ale vitaminei A.

[1] Denumirea de carotenoide (sau carotinoide) a fost dată de Tswett (1911) unui grup de pigmenţi oranj sau roşu prezenţi la animale şi plante, insolubili în apă, în general solubili în solvenţi organici, în special în lipide (liposolubili, de unde şi denumirea de „lipocromi"), dintre care cel mai reprezentativ este β-carotenul.

Scanned with OKEN Scanner

Vitamina A (sinonime: retinol, vitamină antiinfecţioasă, vitamina creşterii, vitamină antixeroftalmică) este un alcool ce corespunde structural unei jumătăţi de moleculă de β-caroten[2]. Cea mai bogată sursă de retinol este uleiul de ficat de peşte. Vegetalele conţin doar substanţe carotenoide, nu şi retinol.

Metabolismul vitaminei A şi al carotenilor

Vitamina A şi carotenii sunt absorbiţi de către peretele intestinal şi sunt depozitaţi în ficat unde retinolul persistă timp de mai multe luni, nivelul hepatic mediu fiind de 100 mg/kg. Semne ale carenţei apar când depozitele hepatice scad sub 50 mg/kg (la om). Conţinutul sanguin în retinol este menţinut la nivel relativ constant prin mobilizarea rezervelor hepatice. În plasmă, vitamina A circulă pe suport proteic, legată de o proteină de transport: *retinol-binding protein*. Conversia provitaminelor la vitamina A are loc sub acţiunea unei *carotenaze*, în musculatura intestinală, ficat, retină. La om, raportul plasmatic caroteni/vitamina A este în jur de 2.

Mecanismul fiziologic de acţiune şi principalele roluri ale vitaminei A

Vitamina A intervine probabil la nivel de membrană celulară sau subcelulară, având rol antioxidant. Această vitamină serveşte ca **donor glicozil în sinteza unor glicoproteine**, fiind necesară în special în sinteza secreţiilor mucoase, în creştere şi diferenţiere celulară. Principalele roluri fiziologice ale vitaminei A sunt:

– formarea oaselor (prin stimularea sintezei şi a eliberării mucopolizaharidelor);
– fiziologia retinei (vezi mai jos);
– menţinerea epiteliilor şi protecţia împotriva infecţiilor;
– protejarea ţesutului epitelial ca barieră fizică împotriva infecţiilor;
– menţinerea limfocitelor;
– stimularea creşterii, prin influenţa asupra sintezei de hormon de creştere;
– hematopoieză prin interferenţa metabolismului fierului
– metabolismul diferiţilor compuşi sterolici: transformarea squalenului în colesterol, a pregnenolonului în progesteron, a dehidroepiandrosteronului în androstendion şi a dezoxicorticosteronului în corticosteron.

Rolul vitaminei A în fiziologia retinei

Sensibilitatea la lumină a bastonaşelor retiniene se datorează purpurului retinian sau *rodopsinei*, cromoproteidă în care holoproteina, *opsina*, este legată de un grup prostetic, *cis*-**retinalul**, care este aldehida obţinută prin dehidrogenarea retinolului. Vitamina A prezentă atât în citoplasma bastonaşelor cât şi în stratul pigmentar al retinei constituie o sursă pentru sinteza *cis*-retinalului.

Specii carenţabile şi semne ale carenţei în vitamina A

Toate speciile animale sunt carenţabile. Carenţa afectează în principal animalele tinere şi poate să apară când nivelul plasmatic al vitaminei A scade sub 0,2 mg/L. Carenţa se traduce prin următoarele semne:

– leziuni ale pielii şi mucoaselor: mucoasa vaginală se keratinizează (colpokeratoză), epiteliul bucal şi tubul digestiv prezintă degenerescenţe şi ulceraţii (fig. 7.12), corneea devine mată, se keratinizează şi se opacifică, iar conjunctiva se infectează (xeroftalmie, eventual cu cecitate). Vitamina A este un **factor anti-xeroftalmic**;

– infertilitate. La mascul, infertilitatea se datorează tulburărilor hormonale reflectate în dereglări ale spermatogenezei (degenerarea epiteliului seminifer). La femele, infertilitatea se datorează tot tulburărilor hormonale reflectate în leziuni ovariene (chisturi foliculare şi luteinici, fig. 7.13) şi modificări ale ciclului estral;

---

[2] *Istoric*

În 1857, McKensie a intuit că leziunile xeroftalmice observate la copil se datorează unor tulburări de nutriţie.

În 1896 a fost descrisă în Japonia o maladie infantilă denumită „hikan" despre care Mori a constatat că vindecarea putea fi obţinută prin administrarea în hrană a uleiului de ficat de morun.

În 1909, Stepp demonstrează importanţa grăsimilor în alimentaţia animalelor.

În 1913, McCollum şi Davis iar în 1915 Osborne şi Mendel au reuşit oprirea creşterii şobolanilor tineri prin administrarea unui regim alimentar fără lipide şi au demonstrat reluarea creşterii în urma administrării în hrană a uleiului de ficat de morun, unt sau gălbenuş de ou. Aceşti autori consideră că oprirea creşterii se datorează unui factor prezent în grăsimi, pe care l-au denumit „factor A".

În 1917, McCollum şi Simmonds demonstrează că xeroftalmia se datorează unei carenţe în „factorul A", solubil în grăsimi.

În 1920, „factorul A" solubil în grăsimi a fost denumit **vitamina A**.

Între 1920 şi 1930, numeroşi autori constată că un mare număr de produse naturale care conţin substanţe carotenoide pot preveni avitaminoza A.

În anul 1931, T. Karrer izolează şi purifică vitamina A.

Structura chimică a vitaminei A, elucidată de T. Karrer în 1933, a fost confirmată prin sinteză (Kuhn şi Morris, 1937; Isler, 1947).

Din anul 1949, vitamina A se fabrică la scară industrială (Vuillaume, 1977).

Scanned with OKEN Scanner

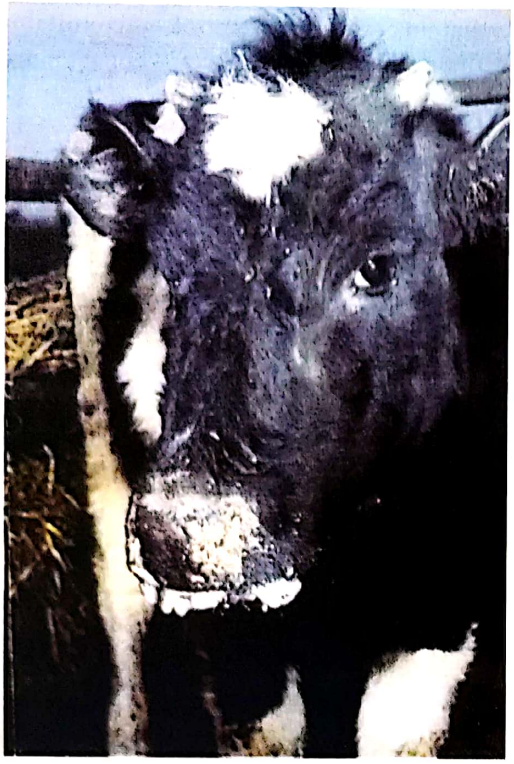


Figura 7. 12. Degenerarea epiteliului cavităţii bucale la vacă, datorită unei carenţe în vitamina A (aspectul clinic) (după Kolb, E. – *Verwertung und Anwendung von Vitaminen bei Haustieren*, Hoffmann – La Roche AG, 1998).

Figura 7. 13. *Sus*: ovare de scroafă cu multiple chisturi foliculare, consecinţă a carenţei în vitamina A. Chisturile s-au format datorită activităţii reduse a proteazelor, incapabile să hidrolizeze peretele stigmei foliculare, urmare a unei secreţii reduse de LH; *jos*: ovare de scroafă cu numeroşi corpi galbeni. Pe ovarul din dreapta se observă un chist de corp galben atribuit carenţei în vitamina A.

– încetarea creşterii: la şobolan tânăr, după 3 săptămâni de carenţă experimentală, curba greutăţii prezintă un platou apoi coboară. Moartea survine când scăderea în greutate atinge 40%. Se observă, de asemenea, tulburări ale osteogenezei reflectate în leziuni scheletale şi remodelări osoase. Vitamina A este un **factor de creştere**;

– scăderea rezistenţei la infecţii şi la unele boli parazitare, vitamina A fiind un **factor antiinfecţios.** Efectul antiinfecţios al vitaminei ar putea fi explicat prin liza membranei lizozomale şi eliberarea enzimelor conţinute în lizozomi;

– hemeralopie. Dacă organismul este carenţat în retinol, nivelul rodopsinei scade şi, prin urmare, scade şi sensibilitatea bastonaşelor: vederea crepusculară devine mai dificilă, ceea ce este cunoscut sub numele de **hemeralopie**. Astfel, testele de apreciere a acuităţii vizuale în lumină slabă (testele de adaptare la obscuritate) pot permite cunoaşterea încărcăturii în retinol a organismului ;

– tulburări ale gestaţiei cu avorturi sau anomalii ale fetuşilor, retenţii placentare, fătarea de produşi neviabili etc.;

– la păsări, diminuarea producţiei de ouă şi a procentului de ecloziune, creşterea procentului de pui neviabili.

Carenţa în vitamina A poate să apară fie prin oxidarea carotenilor din furaje conservate în condiţii improprii fie prin aport furajer insuficient.

Animalele de fermă primesc provitaminele A de care au nevoie sub formă de β-caroten în furaje verzi (în medie 30 000 UI/kg). Conţinutul în caroteni scade prin însilozarea furajelor şi prin deshidratarea la soare a acestora. La rumegătoare are loc o distrugere considerabilă a provitaminelor A în rumen, dacă furajele conţin cantităţi ridicate de nitraţi ca urmare a folosirii în cultură a îngrăşămintelor azotate.

Scanned with OKEN Scanner

VITAMINA E

Sinonime: tocoferol, factor de fertilitate, factor antidistrofic[3].

Tocoferolii sunt substanţe foarte termostabile (până la 200°C), rezistente la desicare şi la acţiunea agenţilor de hidrogenare, foarte sensibile la acţiunea agenţilor oxidanţi (O_2, $KMnO_4$, $FeCl_3$, $AgNO_3$, fericianură ferică), de unde decurg proprietăţile lor reducătoare şi antioxidante.

Alături de α-tocoferol, diferite produse naturale conţin şi alţi tocoferoli. Alfa-tocoferolul prezintă cea mai puternică activitate vitaminică E şi este cel mai abundent (reprezintă 90% din totalul tocoferolilor). Activitatea vitaminică E a diferiţilor tocoferoli este sensibil mai slabă decât a α-tocoferolului.

Vitamina E se absoarbe prin peretele intestinului împreună cu lipidele, în prezenţa sărurilor biliare.

Rolul vitaminei E în protejarea membranei celulare

Faptul că encefalomalacia de nutriţie poate fi prevenită prin administrarea de substanţe de tipul tocoferolului a condus de mult timp la ideea că vitamina E are rol antioxidant. Într-adevăr, *in vitro*, tocoferolul împiedică oxidarea acizilor graşi polinesaturaţi.

Acizii graşi polinesaturaţi sunt constituenţi ai membranelor celulare. Ei sunt susceptibili de a fi oxidaţi prin acţiunea peroxizilor (cum ar fi H_2O_2) provenind din metabolism şi care rup molecula la nivelul dublelor legături. Aceasta conduce la modificarea structurii membranei celulare şi, consecutiv, la modificarea permeabilităţii şi a rezistenţei membranare, în special în ficat şi cerebel. Tocoferolul protejează membrana celulară împotriva acţiunii oxidanţilor localizându-se la nivelul bistratului lipidic, în crestăturile formate de dublele legături (cu configuraţie *cis*) ale acizilor graşi polinesaturaţi (în special acidul arahidonic). În acest fel, dublele legături sunt protejate contra acţiunii peroxizilor.

În carenţa de vitamină E, alterarea membranei celulare este generală. Hematiile prezintă o sensibilitate crescută la hemoliză prin acţiunea agenţilor oxidanţi (H_2O_2), această proprietate fiind folosită ca test de carenţă.

Rolul seleniului şi al aminoacizilor cu sulf în protejarea vitaminei E

Capacitatea antioxidantă a vitaminei E explică rolul acesteia în prevenirea distrofiei musculare de nutriţie şi a necrozei hepatice de carenţă. Cu toate acestea, acţiunea comparabilă a seleniului şi a aminoacizilor cu sulf a pus sub semnul întrebării intervenţia vitaminei E ca antioxidant. În organism există sisteme oxido-reducătoare capabile să distrugă peroxizii, unul dintre aceste sisteme fiind sistemul redox al glutationului (GSH):

$$2\ GSH + H_2O_2 \xleftarrow{\text{glutationperoxidaza}} G\text{-}S\text{-}S\text{-}G + 2\ H_2O$$

Glutationperoxidaza, enzima care catalizează această reacţie, este localizată în membrana celulară. Seleniul este necesar activităţii acestei enzime.

Carenţa în seleniu, ca şi cea în vitamina E, creşte fragilitatea hematiilor la hemoliza provocată de H_2O_2; adaosul de glucoză (a cărei degradare permite refacerea glutationului redus) nefiind capabil să împiedice hemoliza, ca în cazul animalelor necarenţate în seleniu. Aceste constatări sugerează că seleniul protejează membranele celulare împotriva alterării, ca şi tocoferolul, dar printr-un mecanism diferit: **tocoferolul împiedică oxidarea acizilor graşi polinesaturaţi protejând dublele legături ale acestor acizi împotriva acţiunii oxidante a peroxizilor în timp ce seleniul împiedică această oxidare permiţând glutationperoxidazei să distrugă peroxidul**. Slaba eficacitate a seleniului în prevenirea encefalomalaciei de nutriţie (unde antioxidanţii sunt mai eficace) este atribuită cantităţii reduse de glutationperoxidază existentă în cerebelul puilor.

---

[3] *Istoric*

În 1920, Mattill şi Conklin (S.U.A.) constată că şobolanii hrăniţi cu „lapte artificial" prezintă o creştere normală dar sunt în general sterili. Ei emit ipoteza că din această hrană lipseşte un factor necesar dezvoltării normale a sistemului reproducător (= factor de fertilitate).

În 1922, Evans (S.U.A.) obţine un rezultat identic cu un regim conţinând toate vitaminele cunoscute la momentul respectiv şi arată că sterilitatea se datorează absenţei unui factor liposolubil existent în lapte, lucernă şi germeni de grâu. Sure propune ca acest nou factor să fie numit **vitamina E**.

În 1936, Evans izolează din germeni de grâu două substanţe pure foarte active împotriva avitaminozei E, pe care le numeşte α- şi β-tocoferol (de la *τοχοσ* = sarcină; şi *φερω* = a purta).

În 1938, Fernolz (S.U.A.) stabileşte formula chimică a α-tocoferolului, formulă pe care Karrer (Elveţia) o confirmă prin sinteză artificială.

Ulterior, diferite lucrări şi observaţii au pus în evidenţă rolul jucat de această vitamină în prevenirea diferitelor distrofii legate de alterarea respiraţiei celulare sau de integritatea membranelor biologice.

Scanned with OKEN Scanner

Rolul protector al aminoacizilor cu sulf împotriva distrofiei musculare de nutriţie se exercită printr-un mecanism asemănător: reamintim că glutationul este un tripeptid ce conţine cisteină, aminoacid cu proprietăţi comparabile cu ale seleniului. Se cunoaşte, de asemenea, că organismul poate sintetiza cisteină pornind de la metionină, de unde eficacitatea mai slabă a metioninei decât cea a cisteinei.

În cazul diatezei exudative s-a constatat că seleniul este un factor protector foarte eficace în timp ce aminoacizii cu sulf au acţiune slabă. Probabil că seleniul intervine aici printr-un alt mecanism, diferit de cel descris, şi că diateza exudativă nu se datorează unei simple lezionări a membranei celulare prin peroxidarea acizilor graşi polinesaturaţi.

Rolul vitaminei E în hematopoieză

Anemia care însoţeşte carenţa în vitamina E şi decolorarea musculară din distrofia musculară a numeroaselor specii au condus la ideea că această vitamină are rol în sinteza hemului.

Se cunoaşte că sinteza hemului constă într-o serie de transformări pornind de la glicină şi acid succinic, conducând la formarea acidului γ-amino-levulinic (ALA), apoi a porfobilinogenului. Aceste două transformări sunt catalizate de două enzime: ALA-sintetaza şi ALA-deshidrataza. Sinteza acestor două enzime se află sub dependenţa vitaminei E, care acţionează probabil asupra unui represor specific al transcripţiei ADN în ARNm de sinteză al acestor enzime.

Hemul fiind un constituent al hemoglobinei, al mioglobinei, al citocromilor şi al diferitelor enzime oxidoreducătoare, aceasta explică decolorarea musculară din distrofia musculară, atribuită unei rarefacţii a mioglobinei. Intervenţia vitaminei E în sinteza citocromilor permite explicarea rolului acesteia în respiraţia celulară.

Rolul vitaminei E în respiraţia celulară

Necroza hepatică datorată carenţei în vitamina E este precedată de o scădere a respiraţiei celulare, fapt demonstrat pe ţesut hepatic prenecrotic.

Se ştie că respiraţia celulară se desfăşoară în mitocondrii, graţie unei „catene respiratorii" constituite dintr-o serie de sisteme transportoare de hidrogen care intervin într-o ordine determinată, sisteme cu diferite potenţiale oxido-reducătoare. Una din verigile catenei respiratorii este constituită de citocromi. Vitamina E are rol în sinteza acestor derivaţi heminici.

Avitaminozele E

La animale tinere au fost descrise două forme principale de avitaminoze E naturale: **distrofia musculară nutriţională** şi **encefalomalacia de nutriţie**.

Distrofia musculară nutriţională a fost observată la animale tinere şi se manifestă clinic prin mers nesigur, cu paralizie gastrică (fig. 7.14). La necropsie se constată o decolorare a musculaturii (= boala muşchilor albi) datorată unei degenerescenţe a fibrelor musculare. Boala poate fi prevenită prin adăugarea în raţia alimentară a vitaminei E (10–20 ppm) sau a aminoacizilor cu sulf (metionină şi, mai ales, cisteină).

Encefalomalacia de nutriţie a fost diagnosticată la pui de găină în vârstă de 3–4 săptămâni şi se traduce prin semne nervoase manifestate prin înclinarea capului pe spate. La necropsie se constată necroze hemoragice ale cerebelului.

Figura 7.14. Miel cu semne clinice de miodistrofie atribuite carenţei în vitamina E (după Kolb, E. – *Die Bedeutung der Vitamine für die Fortpflanzung*, Hoffmann – La Roche AG, 1997).

Scanned with OKEN Scanner

La vulpile şi vizonii de crescătorie a fost descrisă *boala de grăsime galbenă* apărută ca urmare a administrării unor cantităţi ridicate de grăsime de peşte bogată în acizi graşi polinesaturaţi.

La puii de găină în vârstă de 3–6 săptămâni a fost descrisă o *diateză exudativă* caracterizată prin edeme hemoragice generalizate. Semnele regresează prin administrarea în hrană a seleniului (0,05 ppm).

Carenţa în vitamina E determină şi tulburări ale reproducţiei.

VITAMINELE D

Vitaminele D sunt factori antirahitici, sau de utilizare a calciului[4]. În principal, vitaminele D favorizează absorbţia intestinală a calciului alimentar.

Principalele vitamine D sunt *ergocalciferolul* şi *colecalciferolul*. Prin iradierea cu ultraviolete a ergosterolului (provitamina D_2) din plante rezultă ergocalciferol (vitamina D_2). În realitate, iradierea cu ultraviolete a ergosterolului conduce la formarea unui melanj de izomeri. Cu excepţia ergocalciferolui, ceilalţi izomeri nu prezintă activitate antirahitică, iar unii dintre ei sunt chiar toxici (formarea lor poate fi evitată prin controlul riguros al condiţiilor de iradiere). Colecalciferolul (vitamina D_3) a fost obţinut prin iradierea cu ultraviolete a dehidro-7-colesterolului (provitamina D_3) din tegumentul animalelor.

Vitaminele D_2 şi D_3 sunt vitamine naturale. Formarea vitaminelor D prin iradierea sterolilor provitaminici (în special a dehidro-7-colesterolului) explică acţiunea curativă a razelor ultraviolete asupra subiecţilor rahitici.

Cu rare excepţii, vitaminele D sunt furnizate doar de organismele animale.

Metabolismul vitaminelor D

Vitaminele D sunt absorbite prin peretele intestinal împreună cu lipidele, trec în circulaţia limfatică şi apar în plasmă la 2–3 ore de la ingestie.

Ficatul este principalul loc de depozitare, dar prin folosirea de vitamine D marcate s-a constatat că aceste vitamine sunt în egală măsură depozitate în mucoasa intestinală, rinichi, oase şi muşchi. Calciferolii sunt depozitaţi în stare liberă sau sub formă de esteri.

În ficat şi rinichi, vitaminele D suportă procese de hidroxilare cu formarea de produşi fiziologici foarte activi. Forma activă fiziologic a vitaminei D este $1,25(OH)_2$-colecalciferolul, numită şi **calcitriol**. Datorită proprietăţilor sale funcţionale (sinteza într-un anumit organ şi exercitarea rolului în alt organ) precum şi a mecanismului de acţiune, calcitriolul este considerat **hormon**, vitamina D_3 fiind un **pro-hormon**. În consecinţă, mecanismele de sinteză, reglare a sintezei precum şi rolurile fiziologice ale vitaminei D sunt descrise la Capitolul *Sistemul endocrin*.

---

[4] Istoricul vitaminelor D este legat de cel al descrierii rahitismului, boală caracterizată prin tulburări de calcifiere a scheletului la tineret.

În 1827, Bretonneau (Franţa) constată acţiunea curativă a uleiului de morun asupra rahitismului.

În 1906, Hopkins atribuie rahitismul absenţei unui factor alimentar iar în 1919, Mellanby (Marea Britanie) reproduce experimental rahitismul la câine cu ajutorul unui regim alimentar corespunzător.

În 1919, Huldschinsky (Germania) vindecă rahitismul la copil prin expunerea la radiaţii ultraviolete.

În 1922, McCollum distinge în uleiul de ficat de morun o vitamină D liposolubilă, antirahitică, rezistentă la căldură şi oxidare de către aer.

Între 1924–1926, numeroşi autori (Steenbock, Hess, Rosenheim etc.) constată că proprietăţile antirahitice se manifestă în urma iradierii cu radiaţii ultraviolete a unor alimente şi în special a sterolilor.

În 1926, Windaus (Germania) arată că substanţa antirahitică este un derivat al colesterolului, pe care el îl identifică a fi ergosterolul, izolat mai înainte de către Tanret în 1890 din *corn* (fr. = *ergot*) *de secară* (boală produsă la secară de către ciuperca *Claviceps purpurea*).

În 1931, Reerink (Olanda), Bourdillon (Marea Britanie) şi Windaus (Germania) izolează simultan din produşii de iradiere a ergosterolului o substanţă cu efect intens antirahitic, *vitamina D_2* sau *ergocalciferolul* (vitamina D_1, izolată anterior, fiind un amestec de vitamine D).

Către 1936, Brockmann (Germania) izolează din ulei de ficat de morun o altă vitamină D, *vitamina D_3* sau *colecalciferolul*. Brockman pornise în observaţiile sale de la faptul că vitamina D_2 este tot atât de activă ca şi uleiul de ficat de morun în tratamentul rahitismului la şobolan dar mult mai slabă decât uleiul de ficat de morun în tratamentul rahitismului la pui de găină.

Ulterior au fost izolate vitaminele D_4, D_5 şi D_7 (Vuillaume, 1977).

Scanned with OKEN Scanner

VITAMINELE K[5]

Sinonim: vitamine antihemoragice.

Principalele vitamine K sunt reprezentate de vitamina K_1 (filochinona), vitamina K_2 (farnochinona) şi vitamina K_3 (menadiona). Filochinona este insolubilă în apă, solubilă în lipide, termostabilă, puţin sensibilă la agenţi oxidanţi, dar sensibilă la lumină. Menadiona este o substanţă sintetică hidrosolubilă, cu activitate asemănătoare filochinonei.

Biosinteza vitaminelor K este efectuată de către plante verzi şi microorganisme.

Principalul rol al vitaminelor K este stimularea sintezei hepatice de protrombină, proteină cu rol în coagularea sângelui. Protrombina este o proteină plasmatică (o α_2-globulină) care se scindează uşor în componentele mai mici dintre care una este *trombina*. Protrombina este sintetizată continuu în ficat, fiind permanent utilizată în procesul de coagulare. Carenţa în vitamina K sau afecţiunile hepatice antrenează o diminuare a producţiei de protrombină, concentraţia acesteia scăzând rapid în sânge, ceea ce prelungeşte timpul de coagulare, apărând tendinţa de hemoragie. În ţesuturile hepatice necarenţate, puromicina împiedică sinteza protrombinei, ceea ce sugerează că vitaminele K intervin la nivel de transducţie în biosinteza acestei proteine.

Vitaminele K intervin şi în sinteza altor factori ai coagulării. Se consideră că vitaminele K sunt transportori de H_2, intervenind astfel în catena de transport NAD^+/FAD/citocrom.

Specii carenţabile în vitamina K

Mamiferele şi păsările sunt carenţabile, dar sinteza de către flora intestinală (în special *E. coli*) asigură necesarul. La pui de găină, carenţa este mai frecventă deoarece absorbţia vitaminelor K are loc în porţiunea terminală a intestinului gros, foarte scurt.

Antibioticele administrate enteral inhibă dezvoltarea florei intestinale saprofite putând provoca avitaminoză K. Acelaşi efect prezintă unele coccidiostatice la păsări. Carenţa poate fi indusă şi de antivitamine K.

Antivitamine K

Sub numele de „boala trifoiului dulce" a fost descrisă o boală hemoragică a vitelor, cu hematurie, observată ca urmare a consumului de sulfină (trifoi dulce) mucegăită[6]. S-a constatat că hemoragiile din boala trifoiului dulce erau provocate de o scădere a nivelului plasmatic al protrombinei[7]. Din sulfină mucegăită a fost izolată substanţa responsabilă de leziunile hemoragice: **dicumarolul** (provenit din două molecule de hidroxicumarină)[8]. Cumarina este o substanţă aromată existentă în sulfină şi diferite alte plante. Dicumarolul acţionează ca antivitamină K: în organism, el intră în competiţie cu vitaminele K şi, dacă se află în exces, inhibă procesele enzimatice de formare a protrombinei. Fenomenele clinice se derulează ca în cazul unei carenţe în vitaminele K.

Similitudinea structurală a **warfarinei** şi **tromexanului** cu cumarina face ca şi aceste substanţe să prezinte proprietăţi antivitaminice K. O competiţie analoagă a vitaminei K ar exista cu **aflatoxinele** (toxine izolate din *Aspergillus flavus*) a căror structură derivă, de asemenea, de la cumarină.

---

[5] *Istoric*

În 1935, Dam (Danemarca) constată că puii de găină supuşi unui regim alimentar fără lipide dar conţinând toate vitaminele cunoscute la vremea respectivă prezintă, după 2 – 3 săptămâni, accidente hemoragice şi moarte. Aceste accidente dispar după adaosul de legume proaspete în hrană. Dam constată că accidentele hemoragice se datorează carenţei unui factor de coagulare pe care îl numeşte **vitamina K** (Koagulation-vitamin).

Din 1935 până în 1939, ca urmare a lucrărilor lui Dam şi ale lui Quick (S.U.A.), noţiunea de avitaminoză K a fost extinsă şi la mamifere, la care este reprodusă experimental.

Carenţa poate fi prevenită prin administrarea în hrană a ficatului de porc, a gălbenuşului de ou, a frunzelor de lucernă şi a unor făinuri de peşte.

În 1929 au fost izolate simultan în stare cristalizată două substanţe vitaminice K:

– vitamina K_1, din lucernă, de către Karrer (Elveţia)

– vitamina K_2, din făină de peşte, de către Doisy (S.U.A.).

Ulterior au fost sintetizate diferite substanţe cu proprietăţi vitaminice K.

În 1974 a fost descris rolul vitaminei K în sinteza protrombinei şi a altor factori ai coagulării.

[6] „Boala trifoiului dulce" a fost descrisă în 1921 de către Schofield, veterinar canadian.

[7] Roderick (1929) a arătat hemoragiile din boala trifoiului dulce erau provocate de o scădere a nivelului plasmatic al protrombinei.

În 1937, Quick reproduce boala experimental la iepuri şi arată că aceasta ar putea fi prevenită prin administrarea de vitamine K.

[8] În 1941, Link şi colaboratorii au izolat din sulfină mucegăită **dicumarolul.**

Scanned with OKEN Scanner

VITAMINA C

Sinonime: acid ascorbic, factor antiscorbutic[9]. Acidul ascorbic este foarte sensibil la acţiunea oxidantă a aerului atmosferic, este foarte rezistent la căldură, lumină şi radiaţii u.v., dar acţiunea distructivă a acestor agenţi fizici este potenţată de prezenţa oxigenului. Acidul ascorbic este mai stabil în mediu acid (suc de fructe) decât în mediu neutru sau alcalin.

Sub influenţa oxidanţilor (îndeosebi în mediu acid sau neutru) în molecula acidului ascorbic (forma redusă) are loc deschiderea dublei legături şi formarea unei α-dicetone: acidul dehidroascorbic (forma oxidată). Aceste două forme constituie un sistem redox (= oxidare reversibilă), ceea ce conferă vitaminei C proprietăţi „antioxidante" valorificate în practică pentru conservarea grăsimilor alimentare.

Biosinteză

Acidul ascorbic este sintetizat de către numeroase specii de plante şi animale. În cazul speciilor animale, biosinteza este realizată în rinichi, la batracieni şi reptile, sau în ficat, la păsări şi mamifere. Nevertebratele, peştii, cobaiul, cheiropterele, maimuţele şi omul fac excepţie.

Pentru biosinteza acidului ascorbic este utilizat acidul UDP-glucuronic, compus rezultat din legarea glucozei de UDP (uridindifosfat). Sinteza implică prezenţa gulonolactonoxidazei, care lipseşte la speciile de animale care nu pot sintetiza vitamina C. La animalele tinere sunt sintetizate cantităţi insuficiente de vitamina C datorită utilizării intense a glucozei în scopuri energetice, predispunând la carenţă.

Acidul ascorbic este prezent în diferite organe: cortexul suprarenal, creier, dar mai ales hipofiză, gonade, paratiroide, timus, rinichi, splină, cristalin, glande salivare şi piele. Nivelurile observate în aceste organe sunt egale la speciile de animale capabile de biosinteză. La speciile carenţabile, aceleaşi niveluri pot fi observate numai în condiţiile unui aport alimentar suficient.

Rolul fiziologic

Vitamina C este o **vitamină antiscorbutică** şi de **reparaţie osoasă**, ea intervenind în fixarea calciului în oase prin activarea fosfatazei alcaline din osteoblaste.

Vitamina C este, de asemenea, o vitamină antiinfecţioasă şi antitoxică. Ea **activează sistemul imunitar** al organismului. De asemenea, vitamina C intensifică şi catabolismul detoxificant al diferitelor substanţe toxice: nitriţi, amine, nicotină, substanţe carcinogene, unele metale grele etc., fiind considerată **factor antistres**.

Prin proprietăţile reducătoare, vitamina C împiedică oxidarea diferitelor substanţe biologice, cum ar fi adrenalina. De asemenea, ea menţine în stare redusă grupările tiol din glutation, stare necesară pentru integritatea membranei celulare, protejând-o împotriva acţiunii distructive a peroxizilor, ceea ce îi conferă proprietăţi de **factor antioxidant**.

Acţiunea acidului ascorbic asupra glutationului ar putea fi în legătură cu anemia şi cu diminuarea nivelului citocromilor constatate în scorbut: lipsa glutationului redus ar putea antrena creşterea cerinţelor în vitamina E pentru protejarea acizilor graşi nesaturaţi din structura membranelor şi, ca urmare, o diminuare a sintezei compuşilor heminici.

Vitamina C intervine de asemenea în numeroase procese metabolice, cum ar fi:

– hidroxilarea prolinei şi a lizinei încorporate în **procesul de sinteză a colagenului**. În absenţa acidului ascorbic, colagenul format este defectuos şi slab. De aceea, această vitamină este esenţială în creşterea ţesutului subcutanat, a cartilajelor, a oaselor şi dinţilor;

---

[9] Cunoscut încă din antichitate, scorbutul (cu leziuni peridentare, periarticulare şi osoase) a fost clasat de Funk în 1914 în grupul bolilor prin carenţă.

În anul 1907, Holst şi Frohlich au descoperit că în urma hănirii cu pâine de grâu a unui lot de cobai, aceştia prezentau simptome identice cu cele din scorbut (hemoragii gingivale, dislocări ale dinţilor), simptome care dispăreau în urma hrănirii cu furaje verzi.

Numele de vitamină C a fost dat substanţei din sucul de citrice, legume şi fructe proaspete capabile să vindece scorbutul.

În 1928, Szent-Györgyi (1893–1986, biochimist ungur, premiat Nobel pentru medicină în anul 1937 pentru izolarea acidului ascorbic din glandele suprarenale, a izolat din ardei iute un acid hexuronic care a fost identificat ulterior a fi vitamina C.

Structura chimică a acidului ascorbic a fost elucidată în 1933 de către Hirst (Anglia) şi confirmată prin sinteză în 1934 de către Reichstein.

În România, cercetări sistematice asupra rolului acidului ascorbic la mamifere şi păsări a efectuat Curcă D. de la Facultatea de MedicinăVeterinară din Bucureşti.

Scanned with OKEN Scanner

– biosinteza hormonilor steroizi. Cunoscând rolul acestor hormoni în apărarea organismului împotriva diferiţilor factori de stres (traumatisme, arsuri, temperaturi ridicate etc.) această remarcă ar putea explica rolul binefăcător atribuit adminis-trării de vitamină C chiar şi la speciile necarenţabile (la păsări, până la 100 mg/kg).

Carenţa în vitamina C

La om, carenţa totală este excepţională. Sunt cunoscute în special formele cronice (hipovitaminoze) a căror manifestare clinică este numită **scorbut**. Scorbutul se caracterizează prin:

– leziuni peridentare, **gingivite hemoragice** şi căderi ale dinţilor;

– **întârzierea vindecării rănilor** datorită incapacităţii celulelor de a depozita fibrile de colagen şi substanţe ciment intercelulare;

– scăderea creşterii osoase: celulele cartilajelor de creştere continuă să prolifereze dar nu se depune matrice de colagen între ele;

– leziuni osoase şi periarticulare: **fragilitate osoasă** (datorată osificării insuficiente), fracturi, hemoragii periostale. Fracturile nu se vindecă datorită faptului că osteoblastele nu pot secreta o nouă matrice pentru depunere de os nou;

– hemoragii datorate unei **fragilităţi capilare** prin incapacitatea de aderenţă sau de formare a fibrilelor de colagen de către celulele endoteliale;

– anemie, tulburări digestive, adinamie prin epuizarea rezervelor de glicogen, cu hiperglicemie insensibilă la insulină.

Scorbutul clinic nu este o avitaminoză C pură ci el rezultă din carenţa în vitaminele C şi P, aceasta din urmă fiind responsabilă de fragilitatea capilară.

Precarenţa în vitamina C joacă un rol important în clinica umană: ea antrenează astenie, o tendinţă la hemoragii (epistaxis), o diminuare a rezistenţei la infecţii, la intoxicaţii şi în general la toate agresiunile fiziologice. Se poate constata că toate aceste agresiuni epuizează organismul în vitamina C.

La mamiferele şi păsările capabile de sinteza vitaminei C au fost observate semne de carenţă atribuibile unor cerinţe crescute sau unei sinteze insuficiente.

Cerinţele în vitamina C

La om, cerinţele în vitamina C sunt evaluate la 50–100 mg pe zi (doze relativ ridicate comparativ cu cele pentru alte vitamine). Aceste cerinţe trebuie acoperite integral prin alimentaţie.

La animale, care (cu excepţiile enunţate) realizează biosinteza, vitamina C poate fi administrată suplimentar în caz de tulburări osoase (rahitism, osteomalacie, fracturi), infecţii, infestaţii parazitare sau intoxicaţii. La păsări crescute în sistem industrial, administrarea vitaminei C în doze de 100 mg/kg de furaj a condus la efecte benefice referitoare la rezistenţa la infestaţii parazitare, căldură, rezistenţa la spargere a cojii oului etc.

VITAMINA P

Această vitamină mai este denumită şi **factor de „permeabilitate"** sau **factor de rezistenţă capilară**. La plante, vitamina P are rol de transportor de H_2. La animale, vitamina P intervine probabil în reacţii de oxido-reducere. Vitamina P protejează adrenalina contra autooxidării; toate substanţele care inhibă această oxidare (SCN-, tiouree) cresc rezistenţa capilară.

VITAMINELE DIN GRUPUL B

Din grupul de vitamine B fac parte: tiamiana (B_1), riboflavina (B_2), nicotinamida (PP sau B_3), acidul pantotenic (B_5), piridoxina (B_6), biotina (H), acidul folic (ac. pteroilglutamic), cobalamina (B_{12}), acidul *p*-aminobenzoic (H'), inozitolul şi colina. Grupul de vitamine B prezintă următoarele însuşiri comune:

1. provin din aceleaşi surse: în principal, se găsesc în cantităţi ridicate în stratul cortical al boabelor de cereale, în hidrolizate levurice şi în extractele hepatice;
2. au roluri fiziologice asemănătoare: intervin deseori în metabolismul intermediar, intrând în structura unor coenzime;
3. prezintă o similitudine a semnelor carenţiale: atât la mamifere cât şi la păsări se observă leziuni cutanate, digestive, nervoase şi anemie. La tineret de mamifere şi păsări şi la numeroase microorganisme se observă oprirea creşterii.

Scanned with OKEN Scanner

Tiamina

Sinomine: vitamina B_1, aneurina, factor antiberi-beric, factor antinevritic[10].

Biosinteza totală este realizată de către plantele verzi şi unele microorganisme.

Rolul fiziologic

Tiamina are rol în metabolismul glucidelor. În ţesuturile nervoase polinevritice are loc acumularea de acid piruvic, ceea ce a condus la supoziţia că tiamina intervine în decarboxilarea acidului piruvic. Această decarboxilare are loc sub acţiunea unei enzime, piruvatdecarboxilaza, în prezenţa Mg^{++}. Coenzima piruvat-decarboxilazei este esterul pirofosforic al tiaminei. Având în vedere dependenţa energetică aproape totală a sistemului nervos de metabolismul glucidelor este lesne de înţeles efectul carenţial al tiaminei asupra funcţiilor nervoase.

Simptome ale carenţei în tiamină

La animalele superioare, simptomele carenţei în tiamină se manifestă prin alterarea metabolismului glucidelor: blocarea glicolizei cu acumularea acidului piruvic şi, în consecinţă, a acidului lactic. Se observă rapid o intoleranţă la glucide tradusă prin **tulburări digestive**, **tulburări cardiovasculare** şi **tulburări nervoase.** Tulburările digestive sunt reprezentate de indigestie, constipaţie, atonie gastrică, hipoclorhidrie, anorexie. Tulburările cardiovasculare sunt reprezentate de insuficienţă cardiacă şi musculară scheletică (cu oboseală rapidă), edeme periferice şi ascită datorate vasodilataţiei arteriolare. Tulburările nervoase sunt reprezentate de polinevrite cu dureri de-a lungul nervilor sau chiar degenerescenţe nervoase cu paralizie. Hematologic se constată hipoglicemie cu acidoză. Toate aceste tulburări sunt probabil consecinţa incapacităţii ţesuturilor respective de a prelua suficientă energie din metabolismul glucidelor. Tabloul general al carenţei de tiamină la om este cunoscut sub numele de **beri-beri.**

La păsări, tulburările nervoase sunt dominante. Aceste tulburări antrenează o atitudine caracteristică a capului răsturnat pe spate denumită **opistotonus**. Opistotonusul traduce o alterare cerebrospinală.

Antivitamine B_1

Au fost sintetizaţi diferiţi analogi structurali ai tiaminei, cu acţiune antivitaminică B_1, cum ar fi oxitiamina şi piritiamina. Unele medicamente pot avea acţiune antitiaminică. Un astfel de medicament este coccidiostaticul „Amprolium".

Tiaminaza, prezentă în făina unor specii de peşte, inactivează vitamina B_1 prin hidroliza la nivelul punctului de legătură între heterocicli. Şi unele specii bacteriene ruminale sintetizează tiaminază, ceea ce poate conduce la instalarea semnelor carenţiale chiar la rumegătoare (fig. 7.15).

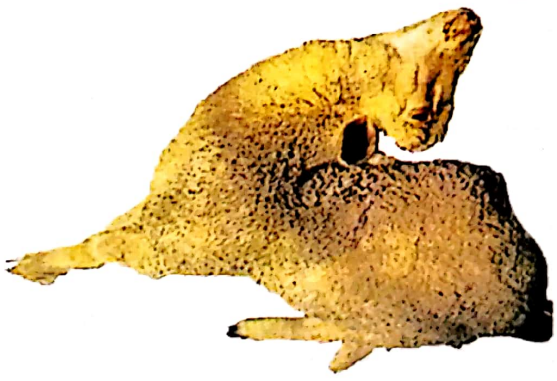


Figura 7.15. Oaie cu semne clinice de carenţă în vitamina B_1: opistotonus datorat necrozei cerebrocorticale (după Kolb, E. – *Der Gehalt an vitaminen im Blut, im Blutplasma, in Geweben und in der Milch von Haustieren – Bedeutung für Gesundheit und Diagnostik*, Hoffmann – La Roche AG, 1999).

[10] În 1890, C. Eijkman a descris polinevrita aviară, boală a puilor comparabilă cu beri-beri uman, care apărea la puii de găină hrăniţi cu orez decorticat şi ale cărei semne dispăreau prin administrarea de coajă de orez.

În 1912, Funk izolează din coajă de orez o substanţă aminică în stare să vindece puii atinşi de polinevrită. El numeşte această substanţă **vitamină**.

În 1926, Goldberger şi Lillie izolează vitamina B_1 = factor antinevritic şi vitamina B_2 = factor de creştere hidrosolubil.

Formula chimică a tiaminei a fost stabilită de Williams (SUA, 1936): tiamina conţine un ciclu pirimidină şi un ciclu tiazol legate printr-o punte metilen.

Sinteza tiaminei a fost realizată de către Williams şi Cline (SUA, 1936) dar şi de Andersag şi Westphal (Germania, 1937), pornind de la derivaţi convenabili.

Scanned with OKEN Scanner

Riboflavina

Sinonime: vitamina B_2, factorul G, lactoflavina, factor de creştere hidrosolubil. Biosinteza riboflavinei este realizată de plantele superioare şi de unele specii de microorganisme. Alături de riboflavina liberă, în organsim pot fi întâlnite următoarele forme de flavine (în principal în ficat):

– nucleotide flavinice: flavin mono-nucleotidul (FMN) sau esterul monofosforic al riboflavinei şi flavin-adenin-dinucleotidul (FAD);

– flavoproteide: proteide specifice cu activitate enzimatică. Flavoproteidele constituie principala formă de depozitare a vitaminei B_2 în ficat.

Flavoproteinele se comportă ca dehidrogenaze cu rol în metabolismul glucidelor şi al proteinelor. Exemple:

– NADH-dehidrogenaza catalizează transformarea NADH în NAD^+ cu transferul protonului la citocromi. Intervine în catena respiratorie;

– succino-dehidrogenaza catalizează transformarea succinatului în fumarat;

– acil-CoA-dehidrogenaza intervine în decarboxilarea acizilor graşi;

– xantin-dehidrogenaza (xantin-oxidaza) catalizează transformarea xantinei sau hipoxantinei în acid uric.

Semne ale carenţei în riboflavină

La *mamifere*, în carenţa de vitamina B_2 (ariboflavinoză) se observă în special modificări ale pielii şi ale mucoaselor (dermatoze diverse, stomatite, conjunctivite, keratite) însoţite sau nu de anemie şi paralizii. La om, carenţa se manifestă şi prin colorarea buzelor în roşu aprins asociată cu tumefierea şi fisurarea lor (*cheiloză*), fisurarea ţesuturilor de la colţurile gurii (stomatită angulară), opacifierea şi invadarea corneei cu vase de sânge, conjunctivită infecţioasă, anemie cu creşterea sideremiei etc.

La *păsări*, carenţa se manifestă prin degenerescenţe nervoase, cu flexia paralitică a degetelor, diminuarea urmată de încetarea ouatului.

La *tineretul* tuturor speciilor carenţabile, deficitul de riboflavină se manifestă şi prin oprirea creşterii, ceea ce constituie un semn foarte caracteristic al carenţei în vitamina B_2 (factor de creştere hidrosolubil).

Niacina

Sinonime: vitamina PP (**P**elagro-**P**reventivă), factor antipelagros, nicotinamidă, vitamina B_3. Biosinteza este realizată de către plante superioare şi de către numeroase microorganisme (flora rumino-cecocolică). Biosinteza este efectuată pornind de la **triptofan**. În această sinteză, vitamina B_6 are rol catalitic. Mamiferele nu pot realiza sinteza completă a nicotinamidei din triptofan.

Rol fiziologic

Nicotinamida intră în structura coenzimelor NAD^+ (Nicotinamid Adenin Dinucleotid) şi $NADP^+$ (Nicotinamid Adenin Dinucleotid Phosphat).

Coenzimele nicotinice au rol de transportor de hidrogen. Ele intervin în numeroase reacţii catabolice ca prime elemente ale catenei respiratorii mitocondriale. În aceste reacţii, formele reduse (NADH şi NADPH) sunt reoxidate de către coenzime flavinice (FMN şi FAD). Formele reduse pot servi la transferul hidrogenului către reacţii anabolice.

NAD^+ şi $NADP^+$ sunt, de asemenea, elemente constitutive ale diverselor dehidrogenaze care intervin în metabolismul glucidelor sau protidelor. Toate dehidrogenazele au coenzime identice (NAD^+ sau $NADP^+$), dar substraturi diferite; această specificitate este datorată structurii proprii a suportului proteinic, coenzimele intervenind pentru mobilizarea hidrogenului.

Simptome ale carenţei şi cerinţe în nicotinamidă

Ca şi în celelalte carenţe în vitamine B, în carenţa de nicotinamidă sunt prezente semne cutanate şi nervoase, asociate sau nu cu anemia; la tineret se constată şi oprirea creşterii.

La *câine*, semnul predominant este necroza limbii şi a buzelor („limbă neagră") cu tulburări digestive, tulburări nervoase şi anemie.

La *purcei*, creşterea este defectuoasă ca urmare a pierderii apetitului; se observă leziuni ale pielii şi mucoaselor; inflamaţia mucoasei intestinale provoacă diaree.

La *găină* se constată dermatită a pielii ghearelor asociată cu diaree.

Scanned with OKEN Scanner

La *om*, carența în nicotinamidă determina boala denumită **pelagră** (de la *pella agra* = piele aspră)[11]. Pelagra apare la persoanele a căror dietă este bogată în porumb, ale cărui boabe sunt sărace în *triptofan*, precursorul imediat al *niacinei*. Pelagra se manifestă prin leziuni cutanate (eritem edematos al zonelor descoperite: față, mâini, picioare), tulburări digestive (stomatite, gastrite, enterite) și tulburări psihice (astenie, insomnie, cefalee, vertij, slăbirea memoriei, demență). Carența în nicotinamidă la om fiind dominată clinic de **d**ermatită, **d**iaree și **d**emență este cunoscută și sub numele de **boala celor trei D**.

La erbivore, flora digestivă asigură normal această conversie într-un grad suficient pentru acoperirea cerințelor organismului animal. La celelalte specii de animale, trebuie asigurate prin alimentație doze de 1–10 mg/zi de nicotinamidă.

Antivitamine PP

Unii analogi structurali posedă proprietăți antivitaminice. Dintre aceștia, mai important este **hetero-auxina** (= acidul indolilacetic), un analog structural al triptofanului existent din abundență în boabe de porumb, ceea ce ar explica acțiunea pelagrogenă a acestei cereale.

Acțiunea pelagrogenă a porumbului ar putea fi explicată și de conținutul ridicat în **leucină**: varietățile de porumb sărace în leucină nu sunt pelagrogene, iar adăugarea de leucină în alimentația șobolanului crește excreția de metaboliți ai triptofanului și ai nicotinamidei și duce la instalarea semnelor de carență. Echilibrul poate fi restabilit prin administrarea de nicotinamidă și de izoleucină.

Acidul pantotenic

Sinonime: factor Bx (factor de creștere a șobolanului), factor antidermatitic al puilor, factor anticanitic (împotriva încărunțirii), vitamina B_7.

Acidul pantotenic este larg răspândit în toate celulele animale și vegetale. Biosinteza este realizată de către plantele verzi și de către microorganisme.

Forma activă a acidului pantotenic: coenzima A

În structura coenzimei A, acidul pantotenic este legat de cisteinamină și acid fosfo-3′ adenilic. Coenzima A este larg răspândită în plante verzi, microorganisme și numeroase organe animale (în ficat, suprarenale, rinichi, creier etc.) care sunt capabile de a realiza sinteza acestei coenzime pornind de la acidul pantotenic (cisteinamina provenind din decarboxilarea cisteinei).

Gruparea –SH din structura coenzimei A se poate fixa pe radicalul acil- (în prezența ATP) constituind combinații foarte active (legături macroergice). Această reacție se produce în principal cu acidul acetic: combinația $H_3C\text{-}CO \approx S\text{-}CoA$ (acetil-coenzima A) mai este denumită și acetat activ, de unde și numele de **coenzimă de acetilare** dat uneori coenzimei A. Acetatul activ intervine în numeroase procese anabolice (ciclul lui Krebs, anabolismul acizilor grași, biosinteza colesterolului și a hormonilor steroizi, procese de detoxificare etc.), ceea ce subliniază importanța biologică a acidului pantotenic.

De asemenea, prima etapă în sinteza hemului constă în combinarea glicinei cu acidul succinic; acidul succinic trebuind activat sub forma succinil-S-CoA, ceea ce ar explica anemia din carența de acid pantotenic.

Simptome ale carenței și cerințe medii în acid pantotenic

Carența se manifestă clinic prin dermatită, tulburări nervoase (la porc, mers în „pas de gâscă") și anemie. La tineret, carența determină oprirea creșterii.

Cerințele medii (5 mg/zi la om, 10 mg/zi la porc, 1 mg/zi la câine, 10 mg/zi la păsări) sunt diminuate în prezența altor vitamine care au față de acidul pantotenic un efect de cruțare (sau economisire): acid ascorbic, piridoxina, biotina și vitamina B_{12}.

Piridoxina

Sinonime: vitamina B_6. Termenul de „piridoxină" înglobează trei forme active: *piridoxolul*, *piridoxalul* și *piridoxamina*. Țesuturile transformă ireversibil piridoxolul în piridoxal.

[11] În 1912, pelagra (boală descrisă la om în regiunile geografice unde porumbul constituia baza alimentației) a fost clasată de către Funk printre bolile de carență.

În 1930, Goldberger asociază „boala de limbă neagră" descrisă la câine, cu pelagra umană.

În 1937, Dam și Elvenjem demonstrează acțiunea curativă a nicotinamidei și a acidului nicotinic în pelagră.

Scanned with OKEN Scanner

Biosinteza vitaminei B_6 este realizată de către plante verzi şi de către unele specii de microorganisme.

Mod de acţiune în organism

Forma activă a vitaminei B_6 în organism este esterul fosforic al piridoxalului care se comportă ca o coenzimă în numeroase reacţii metabolice, graţie reactivităţii funcţiei sale aldehidice. Mai precis, piridoxalfosfatul se poate fixa pe funcţia $-NH_2$ a aminoacizilor pentru a forma complexe (piridoxal-Ph/AA) ce sunt apoi disociate:

– fie cu separarea grupării $-NH_2$ (transaminare);
– fie cu separarea grupării –COOH (decarboxilare);
– fie cu separarea radicalului –R (conversie).

Rolul piridoxalului în transaminare

Piridoxalul are rol coenzimatic în transaminarea aminoacizilor; piridoxalfosfatul fiind transformat reversibil în piridoxaminfosfat care serveşte drept transportor de grupare $-NH_2$. În acest fel se explică intensificarea activităţii transaminazelor serice în supradozarea cu vitamină B_6.

Rolul piridoxalului în decarboxilare

Piridoxalul participă la decarboxilarea aminoacizilor. Carenţa în vitamina B_6 determină scăderea nivelului acidului γ-amino-butiric care provine din decarboxilarea acidului glutamic şi care joacă un rol de reglator al activităţii neuronale. Aceste variaţii ar putea explica tulburările nervoase (şi mentale) care însoţesc carenţa în vitamina B_6; crizele epileptiforme pot fi controlate de altfel prin administrarea de acid γ-aminobutiric.

De asemenea, piridoxalul intervine în decarboxilarea care însoţeşte condensarea glicinei cu acidul succinic din biosinteza acidului γ-amino-levulinic şi a porfirinelor, ceea ce ar putea explica anemiile hipocrome observate în carenţa de B_6 la unele specii de animale.

Rolul piridoxalului în interconversia aminoacizilor

Conversia serinei în glicină implică prezenţa piridoxalului care se fixează pe serină, permiţând detaşarea radicalului $-CH_2OH$ care este oxidat la acid formic. Acidul formic este captat de către acidul tetrahidrofolic, ceea ce ilustrează relaţia intervitaminică dintre piridoxină şi acidul folic. Conversia treonină → glicină are loc după aceeaşi schemă (cu detaşarea restului acetil). Transsulfurarea aminoacizilor implică de asemenea prezenţa piridoxalului.

Simptome ale carenţei în vitamina B_6

Semnele generale ale carenţei sunt reprezentate de: convulsii, nevrite, hiperiritabilitate, anemie microcitară hipocromă şi creşterea excreţiei de acid xanturenic. Printre speciile carenţabile se numără păsări şi mamifere, cu excepţia erbivorelor a căror floră digestivă realizează în general sinteza acestei vitamine.

La *om*, carenţa în vitamina B_6 se traduce în principal prin leziuni bucale şi tulburări nervoase şi mentale.

La *şobolan*, carenţa experimentală determină **acrodinia**, boală caracterizată prin dermatoza pielii ghearelor, nărilor, urechilor şi ochilor, prin căderea părului, descuamări şi eroziuni cutanate şi hemoragii. Uneori se constată anemie, iar la tineret, oprirea creşterii. Puii născuţi din mame carenţate prezintă malformaţii.

La *câine* şi la *porc* se observă dermatite însoţite de anemie şi contracţii musculare epileptiforme.

La *păsări* se constată anemie, convulsii, reducerea procentului de ouat la păsări adulte şi oprirea creşterii la tineret.

Cerinţe medii şi antagonişti ai vitaminei B_6

Cerinţe medii în vitamină B_6 sunt cifrate la 0,5–10 mg/zi, în funcţie de specie.

Diferiţi analogi structurali se comportă ca antagonişti ai piridoxinei. Printre aceştia se numără dezoxi-4 piridoxina, isoniazida (hidrazida acidului isonicotinic utilizată în tratamentul tuberculozei) şi derivaţii acesteia (cum ar fi iproniazida utilizată ca antidepresiv) care pot provoca semne comparabile cu cele din avitaminoza B_6.

Biotina

Sinonime: vitamină H, factor antidermatozic al şobolanului, factor antiseboreic. Sinteza biotinei este realizată de către plantele verzi şi de către unele microorganisme (în general flora intestinală a mamiferelor). Carenţele sunt astfel puţin probabile şi nu pot surveni decât în cazurile următoare:

Scanned with OKEN Scanner

– absența biotinei din hrana speciilor carențabile (păsări);
– floră intestinală modificată sau distrusă, de exemplu prin tratamente cu sulfamide;
– prezența antivitaminelor în hrană.

Mecanismul de acțiune și rolul fiziologic al biotinei

Biotina acționează în calitate de cofactor al enzimelor cu rol în carboxilare, permițând fixarea CO_2 pe molecule cu importanță primordială în anabolismul glucidelor, lipidelor și al acizilor nucleici. În aceste enzime, biotina este fixată prin funcția sa –COOH pe $–NH_2$ liber al unui radical de lizină. Ea fixează CO_2 (în prezența ATP și a ionilor de Mg^{2+}) pe unul din atomii de N, formând o combinație foarte reactivă, bogată în energie: carboxibiotina, sau CO_2 activat. Carboxibiotina poate ceda CO_2 fixându-l pe un substrat.

În *anabolismul glucidelor*, biotina este necesară în transformarea acidului piruvic în acid oxalilacetic. Acidul oxalilacetic se află la originea formării acizilor ciclului Krebs (permițând utilizarea radicalilor acetil) și la baza resintezei glucozei prin mecanismul gluconeogenezei.

În *anabolismul lipidelor*, s-a demonstrat existența unei căi citoplasmatice de sinteză a acizilor grași care este inhibată de avidina din albușul de ou, ceea ce presupune intervenția biotinei. Aceasta permite fixarea CO_2 pe acetil-CoA pentru a o transforma în malonil-CoA, prima etapă a acestei sinteze.

În *anabolismul acizilor nucleici* și al *proteinelor*, biotina intervine în sinteza nucleului purinic. În culturi de levuri carențate în biotină se formează un ARN anormal care perturbă biosinteza de proteine.

Antagoniști ai biotinei

„Boala albușului de ou crud" a fost atribuită existenței în albușul de ou a unei substanțe care a fost izolată și denumită *avidină*. Avidina este o proteină cu greutatea moleculară de 44 kD, inactivată de căldură. Avidina formează cu biotina un complex inactiv biologic, inatacabil de către enzimele digestive. Un exces de biotină permite saturarea avidinei și evitarea carențelor.

Proprietăți antibiotinice posedă și *biotinsulfona*, analog structural al biotinei.

Simptome ale carenței în biotină

La *cal*, un semn al carenței este degradarea ongloanelor (fig. 7.16).

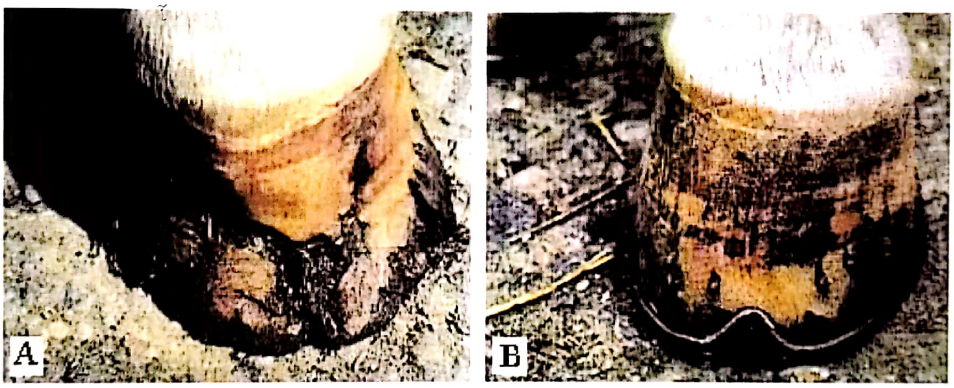


Figura 7.16. A – Defecte de cornificare ale unui onglon de cal carențat în biotină ; B – onglonul aceluiași cal după 10 luni de tratament cu câte 15 mg de biotină pe zi.

La *șobolan* și la *șoarece*, carența experimentală în biotină se manifestă prin dermatoză seboreică, cu alopecie inițial în jurul ochilor (alopecie „în lunetă") și o reducere a creșterii.

La *om* și la *erbivore*, carențele sunt puțin probabile, cerințele fiind acoperite de către flora digestivă.

La *alte specii*, carența se traduce prin dermatoze descuamante cu crevase ale pielii membrelor (porc, găină), tulburări nervoase (paralizie la câine, spasme ale musculaturii la porc), creșterea sensibilității la agresiuni parazitare și infecțioase. La tineret, carența în biotină determină și oprirea creșterii.

Acidul folic

Sinonime: folacină, vitamină M, Factor Bc, factor hematopoietic, acid pteroil-glutamic. Acidul folic este constituit dintr-un ciclu pterină legat de acidul glutamic prin intermediul acidului *para*-aminobenzoic (PAB). PAB posedă el însuși proprietăți de factor de creștere față de diferite microorganisme și față de

animale superioare, proprietăţi datorate probabil participării la formarea acidului folic. PAB se comportă ca „antisulfamidă" (structură spaţială comparabilă).

Biosinteza acidului folic este realizată de către plantele verzi şi de către unele microorganisme, printre care şi cele din flora intestinală a mamiferelor. Astfel, la mamifere, carenţa în acid folic nu se instalează în mod obişnuit, decât în caz de distrugere a florei intestinale (prin tratamente enterale cu antibiotice) şi absenţa acidului folic din raţie.

Mod de acţiune, rol fiziologic şi cerinţe medii în acid folic

Acidul folic intervine în calitate de coenzimă de transfer de grupuri monocarbonate (formil, metil etc.). În acest scop, acidul folic este mai întâi hidrogenat cu formarea de acid dihidro- apoi tetrahidrofolic. Acidul tetrahidrofolic poate fixa grupul monocarbonat.

Coenzimele monocarbonate ale acidului tetrahidrofolic, care sunt formele active ale acidului folic, pot participa la reacţii anabolice de sinteză a *bazelor purinice* şi *pirimidinice*, la sinteza *colinei*, *creatinei* sau a *adrenalinei*. Participarea coenzimelor folinice în biosinteza acizilor nucleici permite explicarea semnelor de carenţă manifestate esenţial prin întârzierea creşterii, anemia fiind doar un semn precoce, ţinând cont de ritmul relativ rapid de reînnoire a hematiilor.

Cerinţele medii se cifrează la 0,5–1 mg/zi la om, 0,3–0,5 mg/zi la câine şi 1 mg/kg de furaj la porc şi păsări. Aceste cerinţe sunt mai crescute în cazul administrării de sulfamide sau medicamente cu activitate antifolică.

Acidul folic accelerează evoluţia leucemiei iar carenţa reduce creşterea sarcomului lui Rous. Aceasta poate fi explicată prin intervenţia coenzimelor folinice în sinteza acizilor nucleici. Din această cauză se recomandă ca acidul folic să nu fie introdus în preparatele farmaceutice polivitaminice, pe de o parte, iar pe de altă parte se recomandă folosirea substanţelor antifolice în tratamentul leucemiei la copil (folosire limitată, în schimb, de toxicitatea ridicată).

Semne ale carenţei

Semnul major al carenţei în acid folic este anemia macrocitară cu leucopenie (acidul folic fiind un factor hematopoietic). Pot fi observate şi dermatite cu căderea părului, penaj aspru şi decolorat, gastroenterite hemoragice iar la curcă - paralizie cervicală. La tineret, creşterea încetează, acidul folic fiind un factor de creştere.

Cobalamina

Sinonime: vitamina B_{12}, cianocobalamina[12]. Actualmente, vitamina B_{12} se obţine industrial prin sinteză pe culturi de diferite specii microbiene ce servesc la prepararea de antibiotice, în special culturi de *Streptomyces*. Biosinteza vitaminei B_{12} pare a fi apanajul doar al microorganismelor, în particular al florei digestive (în special ruminale). Sinteza vitaminei B_{12} porneşte de la diferiţi metaboliţi conducând la un amestec de analogi structurali cu activitate vitaminică variabilă.

Absorbţia intestinală şi depozitarea vitaminei B_{12}

La omul cu anemie pernicioasă, vitamina B_{12} este curativă doar prin adminsitrare pe cale parenterală şi nu pe cale digestivă. Vitamina B_{12} ingerată este în acest caz regăsită în fecale care pot fi mai bogate în vitamina B_{12} decât alimentele ingerate. Rezultă că la bolnavii cu anemie pernicioasă vitamina B_{12} nu se absoarbe.

---

[12] Vitamina B_{12} a fost descoperită ca urmare a cercetărilor efectuate asupra anemiei pernicioase a omului (anemia Biermer, care este o anemie „macrocitară").

În 1925, Whipple descoperă acţiunea antianemică a ficatului proaspăt la animale iar în 1926, Minot şi Murphy arată acţiunea curativă a unor extrase de ficat asupra anemiei pernicioase a omului (extrase administrate pe cale parenterală).

În 1946, Mary Shorb (S.U.A.) descoperă că aceleaşi extrase hepatice au o acţiune stimulatoare asupra creşterii bacteriei *Lactobacillus lactis* Dorner (LLD).

În aceeaşi perioadă, diferiţi cercetători au semnalat existenţa un factor de creştere necesar animalelor tinere, desemnat ulterior sub numele de Factor Proteic Animal. Acest factor, care poate înlocui extrasele de ficat în tratamentul anemiei pernicioase sau în creşterea LLD, a fost ulterior identificat ca fiind vitamina B_{12}.

În 1948, vitamina B_{12} a fost izolată din ficat simultan de către două grupuri de cercetători: Lester Smith şi colaboratorii (Marea Britanie) şi Rickes, Folkers şi colaboratorii (SUA).

Sinteza totală a fost realizată în 1973, după 25 de ani de eforturi ale diferitelor echipe de cercetători, în special echipa condusă de Harward şi cea condusă de Woodward (premiat Nobel pentru chimie în 1965).

Scanned with OKEN Scanner

Mucoasa gastrică sintetizează un „factor intrinsec" (FI), o proteină termolabilă, absent la indivizii atinşi de anemie pernicioasă. Extractele hepatice conţin un factor extrinsec, termolabil, neproteic. Factorul extrinsec a fost identificat cu vitamina B_{12}. Pe cale digestivă, vitamina B_{12} nu este absorbită decât după ce a format cu FI un complex FI-B_{12}. FI se comportă astfel ca o proteină de transport ce permite absorbţia intestinală a vitaminei B_{12}.

Absorbţia vitaminei B_{12} se realizează în ileon; alte proteine de transport facilitează transferul vitaminei B_{12} prin enterocit. Când nivelul intestinal al vitaminei B_{12} este crescut, capacitatea de absorbţie este rapid saturată iar excesul de vitamină se elimină prin fecale.

Cantitatea de vitamină B_{12} din organism este foarte scăzută (în total, circa 3 mg la om), fiind depozitată în principal în ficat (50%) sub formă de coenzimă sau legată de proteine.

Modul de acţiune şi rolul fiziologic al vitaminei B_{12}

Din cele relatate anterior rezultă că vitamina B_{12} este un factor antianemic şi un factor de creştere. Aceste două proprietăţi rezultă din intervenţia cobalaminei în diferite procese anabolice dintre care cele mai importante sunt descrise mai jos.

a) *Izomerizarea (radicalului metil), în anabolismul glucidelor şi al hemului*

La oi carenţate în cobalt/vitamina B_{12} s-a constatat o creştere a excreţiei urinare de metilmalonat, ceea ce a fost atribuit unui blocaj al sistemului enzimatic răspunzător de catalizarea izomerizării metilmalonatului în succinat. Cum această reacţie intermediază transformarea propionatului în oxaloacetat având deci rol în gluconeogeneză, rezultă că lipsa vitaminei B_{12} interferează desfăşurarea normală a metabolismului glucidelor.

Carenţa în vitamina B_{12} provoacă o scădere a raportului Red/Ox al diferitelor sisteme (R-SH/R-S-S-R, acid ascorbic, $NADH/NAD^+$) cu rol în anabolismul glucidelor, administrarea vitaminei B_{12} restabilind rapid nivelele normale.

Reamintim pe de altă parte că primul stadiu în sinteza hemului comportă o combinare a glicinei cu acidul succinic. Intervenţia vitaminei B_{12} în formarea acidului succinic pornind de la metilmalonat explică rolul ei de factor antianemic.

b) *Metilarea (şi anabolismul lipidelor complexe)*

La animale superioare, vitamina B_{12} exercită o acţiune de economisire asupra donorilor de grupări metil, în special asupra colinei şi, dacă raţia conţine homocisteină, asupra metioninei. Invers, regimurile bogate în colină sau metionină permit economisirea vitaminei B_{12}. Aceste observaţii au fost interpretate ca semn al unei participări a vitaminei B_{12} în reacţii de metilare, alături de donori de grupări metil: metionină, colină.

c) *Anabolismul acizilor nucleici şi al proteinelor*

În carenţa de vitamină B_{12} se constată o creştere a nivelului aminoacizilor serici şi o diminuare a nivelului proteinelor şi al diferitelor enzime, ceea ce poate fi interpretat ca semn al unei intervenţii a vitaminei B_{12} în anabolismul proteinelor. Această intervenţie îşi poate găsi o explicaţie în rolul jucat de această vitamină în sinteza acizilor nucleici. Încorporarea fosforului radioactiv în ADN-ul microorganismelor creşte sub influenţa vitaminei B_{12}.

Semne ale carenţei în vitamina B_{12}

La *om*, anemia pernicioasă (care este o anemie macrocitară, adică cu diminuarea numărului şi creşterea dimensiunilor hematiilor), rezistă oricărei medicaţii, cu excepţia administrării parenterale a unei singure doze de 3–5 micrograme de vitamină B_{12}. Semne ale anemiei pernicioase se instalează şi la subiecţii care au suferit ablaţia completă a stomacului.

La *animale* în general, carenţa a fost observată când flora intestinală a fost distrusă prin administrarea prelungită de antibiotice sau în caz de carenţă alimentară în cobalt. Semnele majore sunt *anemie* (nemacrocitară) şi, la tineret, *oprirea creşterii*.

La *rumegătoare*, carenţa în vitamina B_{12} a fost semnalată în regiuni lipsite sau sărace în cobalt (sub 0,1 ppm în furaje): Australia, Noua Zeelandă, unele zone din Africa şi din Canada. Frecvenţa carenţei în astfel de zone este enzootică. Administrarea de cobalt în doze de 1–2 ppm în furaj sau 0,5 mg la 100 kg greutate vie duce la dispariţia rapidă a semnelor carenţiale. Administrarea de cobalt pe cale parenterală rămâne fără efect, trebuind administrat pe cale digestivă, pentru a fi pus la dispoziţia florei intestinale care îl utilizează în sinteza de vitamină B_{12}. Cobaltul este necesar florei ruminale care digeră celuloza, ceea ce explică slăbirea rumegătoarelor carenţate.

Scanned with OKEN Scanner

La *păsări* au fost semnalate creştere defectuoasă, infiltraţie grasă a ficatului şi rinichilor şi malformaţii embrionare. Clinic, carenţa în vitamină B_{12} se manifestă la păsări prin apatie, penaj zburlit şi deformări ale falangelor (fig. 7.17).

Figura 7.17. Pui cu semne clinice atribuite carenţei în vitamina B_{12}: penaj zburlit, apatie, deformarea falangelor (după Kolb, E. – *Die Bedeutung der Vitamine für die Fortpflanzung*, Hoffmann – La Roche AG, 1997).

Cerinţe în vitamina B_{12}

Cerinţele zilnice medii în vitamina B_{12} sunt de ordinul microgramelor. La erbivore, cerinţele sunt relativ mai ridicate decât cele ale altor animale dar sunt acoperite, la animalele adulte, prin biosintezele realizate de către flora digestivă (în condiţiile unui aport suficient de cobalt prin alimentaţie).

Cerinţele sunt mai ridicate în cazul unor regimuri alimentare bogate în energie (glucide, proteine), ceea ce ar explica rolul vitaminei B_{12} în metabolismul acestor substanţe). Cerinţele sunt de asemenea crescute în hipertiroidism; accelerarea proceselor metabolice în care participă vitamina B_{12} antrenează o epuizare rapidă a rezervelor de cobalamine. În schimb, cerinţele sunt diminuate în cazul administrării unor raţii bogate în metionină sau/şi colină.

Dozele ridicate de vitamină B_{12} cresc necesarul de acid pantotenic, probabil datorită faptului că vitamina B_{12} stimulează formarea acidului succinic, iar acidul pantotenic este necesar pentru activarea succinatului în scopul combinării lui cu glicina, primul stadiu al sintezei hemului. În sfârşit, utilizarea prelungită a antibioticelor pe cale enterală poate inhiba flora digestivă sintetizatoare de vitamină B_{12} ducând la creşterea necesarului de aport al acestei vitamine.

METABOLISMUL ENERGETIC

DETERMINAREA METABOLISMULUI ENERGETIC. CÂTUL RESPIRATOR[13]

În procesele metabolice, toate formele de energie se transformă, în final, în energie calorică. Astfel, intensitatea schimburilor energetice poate fi apreciată prin cantitatea de căldură degajată de organism. Cantitatea de căldură se măsoară în calorii (cal) sau Joule (J). O calorie este cantitatea de căldură necesară pentru ridicarea temperaturii unui gram de apă cu 1°C[14]. 1 000 cal = 1 kcal = 4,185 kJ.

Măsurarea cantităţii de căldură degajată de animale se numeşte **calorimetrie**, care poate fi directă sau indirectă. Calorimetria directă constă în măsurarea *directă* a cantităţii de căldură degajată de organism, cu ajutorul calorimetrelor. Calorimetria indirectă măsoară cantitatea de căldură degajată de animal pe baza volumului de O_2 consumat şi CO_2 eliminat de acesta într-o perioadă de timp. Cu valorile exprimate volumetric ale CO_2 eliminat şi O_2 consumat se calculează câtul respirator (CR) *global*:

$$CR = \frac{\text{Vol } CO_2}{\text{Vol } O_2} \qquad (1)$$

[13] În Romania, determinări detaliate ale metabolismului energetic la animale au fost realizate la I.B.N.A., Baloteşti, în cadrul laboratorului de nutriţie a animalelor, de către un colectiv de cercetători condus de dr. Gh. Burlacu.

[14] Astfel, căldura specifică a apei este de 1 cal/g/°C. În schimb, căldura specifică a corpului animal este mai mică, de 0,83 cal/g/°C.

Scanned with OKEN Scanner

Cantitatea de căldură degajată de animal se calculează pe baza corelației dintre CR şi coeficientul caloric al oxigenului (tabelul 7.3).

Tabelul 7.3

Corelația cât respirator-coeficient caloric al oxigenului

CR neproteic	Kcal/l O_2	Glucide (%)	Lipide (%)	CR neproteic	Kcal/l O_2	Glucide (%)	Lipide (%)
0,707	4,686	0	100	0,86	4,875	54,1	45,9
0,71	4,690	1,10	98,9	0,87	4,887	57,5	42,5
0,72	4,701	4,76	95,2	0,88	4,899	60,8	39,2
0,73	4,714	8,40	91,6	0,89	4,911	64,2	35,8
0,74	4,727	12,00	88,0	0,90	4,924	67,5	32,5
0,75	4,739	15,60	84,4	0,91	4,936	70,8	29,2
0,76	4,751	19,2	80,8	0,92	4,948	75,1	25,9
0,77	4,764	22,8	77,2	0,93	4,973	77,4	26,6
0,78	4,776	26,3	73,7	0,94	4,973	80,7	19,3
0,79	4,788	29,9	70,1	0,95	4,985	84,0	16,0
0,80	4,801	33,4	66,6	0,96	4,998	87,2	12,8
0,81	4,813	36,9	63,1	0,97	5,010	90,4	9,58
0,82	4,825	40,3	59,7	0,98	5,022	93,6	6,37
0,83	4,834	43,8	56,2	0,99	5,035	96,8	3,18
0,84	4,850	47,2	52,8	1,00	5,047	100,0	–
0,85	4,862	50,7	49,3	–	–	–	–

Pentru aceasta se caută în tabel valoarea coeficientului caloric al oxigenului corespunzătoare CR calculat, valoare ce se înmulţeşte cu volumul de oxigen consumat, obţinându-se caloriile degajate de animal pe parcursul experienţei. Se exprimă rezultatul în kcal (sau kJ) pe kg greutate corporală vie şi pe oră sau pe m^2 de suprafaţă corporală şi pe oră.

Pentru determinări de precizie se ia în considerare faptul că animalele consumă un amestec de glucide, lipide şi protide în proporţii variate. Cantitatea de căldură rezultată prin ardere depinde de valoarea raportului în care se află cele trei categorii de nutrimente. Cantitatea de căldură rezultată din arderea glucidelor şi lipidelor se calculează pe baza CR *neproteic*. Cantitatea de căldură rezultată în metabolismul protidelor se calculează pe baza azotului urinar excretat pe durata experimentului.

COEFICIENTUL CALORIC AL OXIGENULUI

Energia calorică rezultată prin arderea unui/unor nutrimente în prezenţa unui litru de oxigen reprezintă coeficientul caloric al oxigenului. Valorile coeficientului caloric al oxigenului sunt în funcţie de substanţa oxidată. Astfel, utilizarea unui litru de oxigen în arderea glucozei produce 5,007 kcal, în arderea unui amestec de lipide produce 4,686 kcal, iar arderea unui amestec de protide produce 4,470 kcal. Coeficientul caloric al oxigenului depinde şi de condiţiile în care se face oxidarea, existând, coeficienţi fizici, rezultaţi din arderea nutrimentelor în bomba calorimetrică, şi coeficienţi fiziologici, rezultaţi din arderea nutrimentelor în organismul animal. Pentru calcul se folosesc coeficienţii practici (tabelul 7.4).

Tabelul 7.4

Coeficienţii calorici ai pincipalelor nutrimente

Specificare	Coeficienţii fizici	Coeficienţii fiziologici	Coeficienţii practici	
			Omnivore	Erbivore
Glucide	4,1	4,1	4,1	3,8
Lipide	9,4	9,4	9,1	8,6
Protide	5,6	4,75	4,1	4,6

Scanned with OKEN Scanner

CONSUMUL SPECIFIC DE OXIGEN

Cantitatea de oxigen consumat per unitatea de masă corporală reprezintă *consumul specific de oxigen*. Rata consumului de oxigen *per* gram variază invers proporţional cu talia corporală. Cu cât talia speciei este mai mică, cu atât consumul de oxigen per unitatea de masă este mai mare. De exemplu, 1 gram de ţesut de şoarece consumă o cantitate de oxigen de 100 de ori mai mare decât 1 gram de ţesut de elefant. Acest fapt necesită o aprovizionare corespunzătoare cu oxigen prin corelarea diferitelor funcţii fiziologice: activitatea cordului, respiraţie etc. Rata consumului de oxigen se corelează, în schimb, direct proporţional cu suprafaţa corporală. Atât la speciile de talie mică, cât şi la cele de talie mare, temperatura corporală trebuie menţinută la valori constante. Cantitatea de căldură care se pierde la suprafaţa corpului este proporţională cu suprafaţa corporală. Indivizii de talie mică au o suprafaţă corporală mai mare raportat la unitatea de masă. Rezultă că indivizii de talie mică trebuie să producă o cantitate mai mare de căldură decât cei de talie mare, în scopul compensării pierderilor la suprafaţa pielii. Producţia de căldură este de circa 1 000 kcal/zi/m^2 de suprafaţă corporală, indiferent de talia animalelor.

NIVELURI METABOLICE

Metabolismul **standard** sau **bazal** este nivelul schimburilor metabolice necesar întreţinerii funcţiilor vitale: respiraţie, circulaţie, tonus muscular, activitate neuroendocrină. Metabolismul standard este un parametru fiziologic.

La om, determinarea acestui nivel metabolic se face în aşa-numitele *condiţii bazale* (de unde şi denumirea de *metabolism bazal*): repaus digestiv de 12 ore pentru eliminarea cheltuielilor energetice legate de travaliul digestiv şi a acţiunii dinamice specifice a alimentelor, neutralitate termică (zona de temperatură în care organismul nu cheltuieşte energie pentru termoreglare), relaxare fizică şi psihică. La animale, determinarea se face în condiţii experimentale „standard", cu asigurarea în cât mai mare măsură a parametrilor bazali umani. Zona de neutralitate termică variază cu specia (bovine 6–20°C, ovine 10–20°C, caprine 10–20°C, suine 16–25°C, păsări 12–25°C). Acţiunea dinamică specifică dispare după 12–14 ore de la ultima ingestie de hrană la porc şi după circa 96 ore la rumegătoare.

Valorile metabolismului standard prezintă mari variaţii cu specia (vezi mai jos), vârsta (mai intens la tineret), sexul (mai intens la femele), starea fiziologică (mai intens la femele gestante) şi greutatea corporală. Speciile mamifere de talie mică au metabolismul standard mai mare decât al celor de talie mare (tabelul 7.5); cu cât animalul are o talie mai mică cu atât este mai mare valoarea metabolismului său standard *raportat la unitatea de greutate corporală*.

Exprimarea metabolismului standard la unitatea de suprafaţă corporală duce la obţinerea de valori asemănătoare la indivizii de talii sau chiar de specii diferite, *deoarece suprafaţa corporală este zona cea mai importantă de pierdere a căldurii*. Astfel, metabolismul standard exprimat pe unitate de greutate este mai mare la animalele de talie mică, deoarece, la acestea, raportul suprafaţă/volum este mai mare decât la animalele de talie mare.

Alte variaţii ale metabolismului standard:

– variaţii climatice: în zonele calde, animalele poikiloterme au un metabolism mai ridicat, iar cele homeoterme, mai scăzut decât în zonele reci;

– variaţii sezoniere: metabolismul standard este mai ridicat în sezoanele reci decât în cele calde;

– variaţii circadiene: la animalele diurne metabolismul standard este mai ridicat ziua, iar la cele nocturne – noaptea;

– starea de veghe: metabolismul standard scade în cursul somnului şi creşte în perioada de veghe.

De asemenea, metabolismul standard scade în stări de subnutriţie, creşte în supraalimentaţia de durată şi se modifică în stări patologice.

În practică sunt stabilite valorile metabolismului standard în funcţie de specie, sex, categorie de vârstă, stare fiziologică şi greutate corporală. Valorile determinate pentru fiecare subiect investigat sunt exprimate ca abateri procentuale faţă de valorile standard, considerându-se normale devierile între limitele –5 şi +10% faţă de valorile standard.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7.5

Metabolismul bazal la specii de animale de diferite talii şi la om

Specia	Greutatea (kg)	Kcal/kg^{0,75}/zi	Kcal/kg/zi	Kcal/m^2/zi
Şoarece	0,02	3,7	185	465
Şobolan	0,25	25	100	625
Iepure	2	120	60	750
Găină	2	120	60	750
Pisică	4	285	71	1 140
Câine	15	535	36	1 160
Oaie	50	1 300	26	985
Om	65	1 600	25	1 020
Porc	100	2 200	22	1 055
Cal	500	7 400	15	1 225
Vacă	600	8 500	14	1 250

Metabolismul de **întreţinere** este un nivel al schimburilor metabolice care asigură acoperirea necesarului energetic pentru digestie, termoreglare şi activitate locomotoare moderată. Metabolismul de întreţinere creşte în urma solicitărilor digestive (masticaţie, rumegare, secreţii digestive), sub şi deasupra zonei de neutralitate termică şi pe durata acţiunii dinamice specifice a alimentelor.

Metabolismul de **producţie** este un nivel metabolic care asigură necesarul energetic suplimentar, peste metabolismul bazal şi cel de întreţinere, pentru realizarea producţiilor specifice: producţia de carne şi grăsime, producţia de lapte, lână, ouă, sau pentru activitatea motorie intensă (tracţiune, alergări etc.). De exemplu: în cursul lactaţiei, cerinţele energetice sunt influenţate de cantitatea şi calitatea laptelui, crescând proporţional cu producţia de lapte şi conţinutul acestuia în substanţe organice, în special grăsime. Randamentul de transformare a energiei nete în lapte este de 65–70% la vacă şi de 70–80% la scroafă, ceea ce impune un necesar energetic net de 1 450 kcal pentru 1 000 kcal lapte de vacă şi de 1 250 kcal pentru 1 000 kcal lapte de scroafă.

TERMOREGLAREA

În condiţii obişnuite de mediu, organismul animal este supus acţiunii unor factori care tind să-i scadă sau să-i crească temperatura. Dacă temperatura corporală scade sub anumite limite, procesele metabolice scad în intensitate ducând în final la încetarea funcţiilor organismului. Invers, creşterea temperaturii corporale peste limitele normale poate duce la denaturarea proteinelor şi astfel la moartea animalului. Pentru a evita aceste efecte, animalele dispun de o varietate de mecanisme de reglare a temperaturii ţesuturilor lor.

Speciile de animale care reuşesc menţinerea constantă a temperaturii lor corporale în condiţiile unor largi variaţii ale temperaturii ambientale sunt numite **homeoterme** (sau **animale cu sânge cald**). Temperatura corporală constantă dă posibilitatea supravieţuirii şi menţinerii în activitate în condiţii ambientale variate, inclusiv în perioadele reci ale anului. Menţinerea constantă a temperaturii corporale implică o cheltuială metabolică intensă. Activitatea metabolică intensă implică la rândul ei un aport energetic suplimentar sub forma furajelor ingerate.

Unele specii de animale nu-şi pot menţine temperatura corporală constantă în ambianţă cu temperaturi scăzute. Aceste specii sunt denumite **heteroterme**. Astfel, la arici, marmotă, liliac, urs şi hamster, temperatura corporală scade în timpul iernii în scopul economisirii pierderilor de căldură, proces denumit **hibernare**. Există şi situaţia inversă, în care unele specii de animale sunt puse în situaţia supravieţuirii în medii cu temperatură ridicată. Exemple pot fi cămila şi unele rozătoare care rezistă condiţiilor de temperatură ridicată din deşert prin procese de **estivare**[15].

[15] Cămila, care nu poate beneficia de activitate fizică nocturnă şi repaus în timpul zilei, pierde noaptea prin radiaţie şi convecţie căldura acumulată în timpul zilei, temperatura corporală scăzând de la 41°C (ziua) la 34°C (noaptea). Cămila rezistă unui procent ridicat de deshidratare (limita letală este de aproximativ 24%), recuperează majoritatea apei expirate pe calea condensării pe mucoasa nazală şi produce cantităţi însemnate de apă prin procese metabolice.

Scanned with OKEN Scanner

Speciile de animale a căror temperatură corporală variază cu cea a mediului înconjurător sunt numite **poichiloterme**. Poichilotermele se mai numesc şi **animale cu sânge rece** deoarece temperatura lor corporală este în general mai scăzută decât temperatura mediului înconjurător. Temperatura corporală a poichilotermelor este totuşi mai ridicată decât cea ambiantă în mediu rece (la reptile, cu circa 4°C, iar la batracieni şi peşti, cu 0,6–0,8°C). Şi poichilotermele posedă mecanisme de control al temperaturii lor corporale: numeroase specii de reptile se expun la soare când este frig şi se adăpostesc în locuri răcoroase când este cald.

La toate speciile de mamifere şi păsări, în primele zile după naştere (respectiv, ecloziune) temperatura corporală nu poate fi menţinută constantă datorită faptului că mecanismele termoreglatoare sunt neconsolidate.

SCHIMBURILE DE CĂLDURĂ DINTRE ORGANISM ŞI MEDIUL ÎNCONJURĂTOR

Menţinerea constantă a temperaturii corporale depinde de echilibrul dintre intrările şi ieşirile de căldură. **Intrările de căldură** din corpul animal se realizează prin *metabolism* (*termogeneză proprie*) şi din *mediul înconjurător*. În cazul metabolismului, energia furajelor ingerate este convertită în căldură prin derularea diferitelor reacţii chimice cu degajare de căldură. Mediul înconjurător furnizează căldură animalelor sub formă de *radiaţii infraroşii*, fie de la soare, fie de la diferite corpuri înconjurătoare a căror temperatură este mai ridicată decât a organismului. **Ieşirile (pierderile) de căldură** din corpul animal constituie *termoliza*. Termoliza se realizează prin *radiaţie*, *conducţie*, *convecţie* şi *evaporare* (*transpiraţie şi perspiraţie*).

Pierderile de căldură prin radiaţie

Transferul de căldură prin radiaţie are loc fără contact direct între obiecte. Toate obiectele aflate la temperaturi peste zero absolut *emit* radiaţii electromagnetice. Pe de altă parte toate obiectele *absorb* radiaţii. Intensitatea şi lungimea de undă a radiaţiilor emise depind de temperatura suprafeţei radiante (fig. 7.18).

Intensitatea radiaţiilor emise de o suprafaţă este proporţională cu puterea a patra a valorii temperaturii sale absolute. Lungimea de undă a radiaţiilor emise variază invers proporţional cu temperatura suprafeţei care le emite: pe măsură ce temperatura unui obiect creşte, emisia acestuia include radiaţii cu lungime de undă din ce în ce mai mică. Atunci când temperatura unui obiect depăşeşte 1 000K[16], acesta începe să emită în spectru vizibil (roşu). Creşterea temperaturii peste această valoare face ca radiaţia să includă lungimi de undă tot mai vizibile, de la roşu la galben apoi la alb. Radiaţiile solare, corespunzătoare unei suprafeţe cu aproximativ 7 000K, includ o cantitate apreciabilă de radiaţie în ultraviolet. Suprafaţa corpului uman (cu o temperatură de aproximativ 300K) emite radiaţii cu un maxim la aproximativ 10 000 nm. Cum spectrul vizibil se situează între 450 şi 700 nm, radiaţiile emise de corpul uman nu sunt vizibile[17].

În legătură cu conceptul de *emisivitate* este cel de *absorbtivitate*. Prin definiţie, o suprafaţă neagră absoarbe toate radiaţiile care cad asupra ei, indiferent de lungimea de undă[18]. În schimb, o suprafaţă care reflectă toate radiaţiile este un reflector perfect şi prezintă o absorbtivitate zero (de exemplu, o oglindă). Radiaţiile care cad pe o suprafaţă sunt fie absorbite fie reflectate. Un obiect perceput a fi de culoare galben reflectă radiaţiile galbene şi absoarbe majoritatea celorlalte radiaţii. Pielea sau blana animalelor au o capacitate ridicată de absorbţie a radiaţiilor infraroşii cuprinse între 6 000 şi 10 000 nm. Radiaţiile solare, în schimb, al căror vârf de intensitate se situează în spectrul vizibil, sunt absorbite în cantitate maximă de pielea sau blana de culoare închisă şi reflectate în mare măsură de către pielea sau blana de culoare deschisă.

Şobolanul-cangur din deşertul Arizona are o remarcabilă capacitate de a supravieţui perioade lungi de secetă limitându-şi pierderile de apă prin eliminarea de fecale foarte deshidratate (pe care le ingeră pentru recuperarea nutrimentelor şi a apei), producerea unui volum minim de urină cu o concentraţie de săruri ridicată, recuperarea a circa 75% din apa evaporată din pulmoni prin condensarea ei pe mucoasa nazală, activitate fizică noaptea şi repaus ziua în scopul evitării expunerii la radiaţii solare, producerea de apă metabolică în cantităţi ridicate.

[16] Grade Kelvin.

[17] Radiaţiile pe care le vedem la suprafaţa pielii sunt cele luminoase reflectate; în întuneric, pielea este total invizibilă.

[18] Conceptul de „negru" se aplică nu doar pentru radiaţiile din spectrul vizibil, ci pentru toate lungimile de undă, respectiv, o suprafaţă este complet neagră atunci când absoarbe toate radiaţiile spectrale posibile.

Scanned with OKEN Scanner

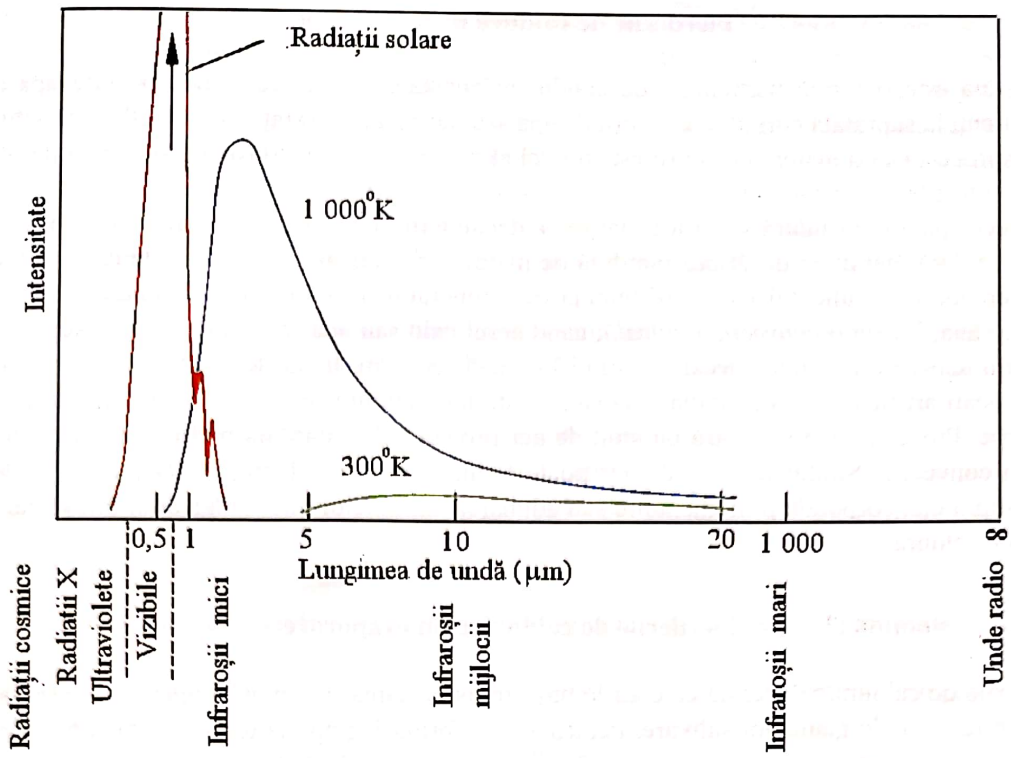


Figura 7.18. Distribuția spectrală a radiațiilor termice provenite de la soare (6 000°K), de la o plită electrică (1 000°K) și de la corpul uman (300°K). Se constată că intensitatea și lungimea de undă a radiațiilor emise depind de temperatura suprafeței care le emite: cu cât temperatura este mai ridicată, cu atât radiațiile emise includ lungimi de undă mai mici, iar intensitatea emisiei este mai mare (după Schmidt-Nielsen, K., *Animal Physiology: Adaptation and environment*, third edition, Cambridge University Press, 1983, modificat).

Deși intensitatea radiațiilor crește proporțional cu puterea a patra a temperaturii, transferul net de căldură prin radiație între două suprafețe este proporțional cu diferența de temperatură dintre cele două suprafețe.

Emiterea de radiații este echivalentă cu pierderea de căldură, iar absorbția de radiații este echivalentă cu absorbția de căldură. Transferul net de căldură are loc de la obiectul mai cald (care emite mai multe radiații infraroșii) către cel mai puțin cald. Prin radiație se realizează peste 40% din pierderile de căldură. Este important de reținut că pierderile de căldură prin radiație către pereții reci au loc chiar în condițiile în care animalul este înconjurat de o atmosferă caldă.

Pierderile de căldură prin conducție

Conducția este schimbul de căldură între corpuri aflate în contact direct, indiferent de starea lor de agregare: solidă, lichidă sau gazoasă. Conducția constă în transferul direct al energiei cinetice a mișcărilor moleculare și se desfășoară totdeauna dinspre regiunea cu temperatură mai ridicată către regiunea cu temperatură mai scăzută. Transferul net de căldură prin conducție crește cu conductivitatea termică a regiunilor aflate în contact, cu mărimea suprafeței de contact și cu diferența de temperatură. Blana animalelor are conductivitatea termică cea mai redusă, țesuturile animale au conductivitate termică medie, iar metalele sunt cele mai bune conductoare termice.

Conducția este o cale minoră de pierdere a căldurii. Această cale poate deveni importantă în chirurgie, la animalele anesteziate aduse în contact cu suprafața rece a mesei de operație sau la animalele nou-născute lăsate timp îndelungat în contact cu pardoseala rece. Porcul pierde căldură prin conducție, scăldându-se în nămol.

Scanned with OKEN Scanner

Pierderile de căldură prin convecţie

Convecţia este o formă particulară de conducţie constând în cedarea căldurii către apă şi aer care formează curenţi la suprafaţa corpului. Curenţii de apă sau aer de la suprafaţa pielii facilitează schimburile de căldură, dar procesul de transfer al căldurii este tot cel al *conducţiei*. Prin convecţie şi conducţie se realizează circa 25% din pierderile de căldură.

Deoarece apa are o căldură specifică mai mare decât aerul, mamiferele acvatice pierd prin convecţie o cantitate de căldură mai mare decât cea pierdută de mamiferele terestre. Cantitatea de căldură pierdută prin convecţie depinde de gradientul termal (diferenţa de temperatură) dintre piele şi fluidul care se scurge pe suprafaţa acesteia. Există o *convecţie naturală*, când aerul cald sau apa se desprind de pe suprafaţa corpului deoarece au o densitate mai mică decât a aerului sau apei reci care le iau locul, şi o *convecţie forţată*, prin curenţi provocaţi artificial. Vasodilataţia cutanată creşte temperatura pielii favorizând pierderile de căldură prin convecţie. Prezenţa blănii creează un strat de aer protector la suprafaţa pielii, diminuând pierderile de căldură prin convecţie. Stratul izolator de aer poate fi îngroşat prin piloerecţie (*ridicarea firelor de păr*). Reducerea suprafeţei corporale prin ghemuire sau adunarea animalelor unul lângă altul micşorează pierderea convectivă de căldură.

Pierderile de căldură prin evaporare

Pierderile de căldură pe această cale au la bază transformarea în vapori a apei din secreţiile pielii, ale tractului respirator şi ale glandelor salivare. Pentru a transforma 1 g apă la temperatura camerei în vapori la aceeaşi temperatură sunt necesare 584 cal (2 443 J)[19]. O cantitate redusă de căldură se mai pierde prin fecale şi urină. Pierderea evaporativă de căldură devine importantă cantitativ când temperatura ambientală se apropie de temperatura corporală şi reprezintă singura formă de pierdere a căldurii când temperatura ambiantă depăşeşte pe cea corporală. Evaporarea se reduce considerabil când creşte *umiditatea relativă*, aerul devenind saturat în vapori de apă.

Apa ajunge la suprafaţa pielii pe două căi: perspiraţie (căi insensibile) şi transpiraţie (căi sensibile, vizibile).

Perspiraţia constă în difuziunea apei la suprafaţa pielii. Este o cale importantă de pierdere a apei speciile cu păr rar sau scurt (porc, cal). Un porc de 100 kg pierde prin perspiraţie o cantitate de 240 g apă/oră, ceea ce echivalează cu pierderea a 144 kcal/oră. De menţionat că pierderile insensibile de apă nu sunt asociate cu termoreglarea.

Mişcările aerului la suprafaţa alveolei pulmonare produc evaporarea apei determinând saturarea aerului expirat în vapori. O parte din apa expirată condensează la suprafaţa mucoasei nazale (cedând o parte din căldură), restul se elimină împreună cu căldura de evaporare. Pierderea de căldură pe această cale este mult accelerată prin polipnee termică (mişcări respiratorii scurte şi frecvente, animalul gâfâie). Evaporarea apei la suprafaţa alveolelor pulmonare nu constituie un mecanism termoregulator la toate speciile. Prin polipnee termică pierd căldură în mod deosebit speciile care au pielea acoperită de blană şi lipsită de glande sudoripare.

Transpiraţia constă în pierderea de apă pe calea glandelor sudoripare. Transpiraţia se realizează pe calea ambelor tipuri de glande cutanate: sebacee (holocrine) şi sudoripare (apocrine şi ecrine). Toate mamiferele placentare, cu excepţia lagomorfelor şi rozătoarelor, posedă glande sudoripare, dar la câine şi porc acestea sunt slab dezvoltate şi cu un rol minor în termoreglare. La unele mamifere, transpiraţia se realizează numai prin activitatea secretoare a glandelor apocrine.

Glandele ecrine au structură tubulară şi sunt amplasate în dermis. Porţiunea încolăcită a glandei, amplasată în profunzime, conţine celule care produc secreţia primară, izotonică cu plasma, asemănătoare unui ultrafiltrat plasmatic. Procesul are la bază transportul activ al NaCl. Secreţia primară este drenată din porţiunea încolăcită în segmentul tubular următor, drept, care penetrează epidermul şi se deschide la

[19] Valoare considerată relativ ridicată având în vedere că pentru încălzirea a 1 g de apă de la punctul de îngheţ la punctul de fierbere sunt necesare doar 100 cal (418 J), deci o cantitate de căldură de peste cinci ori mai mică.

Scanned with OKEN Scanner

suprafaţa pielii. În acest segment, sodiul este reabsorbit activ împreună cu clorul, ducând la hipotonizarea secreţiei. Reabsorbţia Na^+ se face, în parte, la schimb cu K^+ şi H^+. Ca atare, concentraţia K^+ în lichidul sudoral este mai mare decât în plasmă, iar pH-ul sudoral este mai scăzut decât al plasmei sanguine. Sudoarea este totdeauna hipotonică faţă de plasmă. Osmolaritatea este mai redusă în cazul unei rate secretoare reduse, dar creşte cu creşterea secreţiei. Aceasta se datorează faptului că, în cazul unei rate secretoare intense, timpul afectat reabsorbţiei NaCl se reduce, NaCl rămânând în sudoarea finală în concentraţii mai mari decât în cazul unei secreţii reduse. Chiar în condiţiile unei rate crescute a secreţiei, sudoarea rămâne tot hipotonică. Sudoarea are în compoziţia sa în principal apă (99%), la care se adaugă electroliţi (în principal NaCl) şi produşi de catabolism.

În mediu ambiant cald, *aclimatizarea* intensifică secreţia sudorală, dar o secreţie intensă de aldosteron determină recuperarea unei cantităţi mai mari de Na^+ şi Cl^- din sudoare înainte ca aceşti ioni să ajungă la suprafaţa pielii.

La majoritatea speciilor, secreţia sudorală se află sub control simpatic *colinergic*, exceptând calul, la care se pare că secreţia sudorală se află sub control simpatic *adrenergic*. *Catecolaminele* circulante stimulează secreţia glandelor apocrine. Rata secreţiei sudorale variază direct proporţional cu intensitatea stimulării.

Particularităţi privind pierderile de căldură la diferite specii de animale

Pisica şi *câinele* realizează pierderea de căldură în principal pe cale evaporativă, prin polipnee termică, glandele sudoripare cutanate fiind nefuncţionale. Glandele sudoripare (apocrine) din structura epiteliului plantar şi palmar fac excepţie. Polipneea termică se realizează cu gura deschisă, mărind randamentul pierderilor de apă (şi căldură) pe această cale. La câine, secreţia glandelor nazale creşte în timpul polipneei termice.

La *bovine*, pielea prezintă o densificare ridicată a glandelor sudoripare apocrine (aproximativ 500/cm^2), ataşate foliculilor piloşi. Activitatea acestor glande este controlată α-adrenergic, spre deosebire de glandele ecrine ale omului, pisicii şi câinelui care răspund la stimulare colinergică. Dezvoltarea glandelor sudoripare la bovine este completă la vârsta de 18 luni, până atunci pierderile de căldură fiind compensate prin polipnee. Polipneea termică la bovine se realizează cu gura închisă, ceea ce micşorează randamentul pierderii de căldură pe această cale.

Oile transpiră, dar pierd cantităţi importante de căldură şi prin polipnee termică. Dintre speciile de animale domestice, vaca şi oaia par a fi cele mai capabile să suporte temperaturi ambientale ridicate, pînă la 43°C, în condiţii de umiditate relativă a aerului de peste 65%.

Calul realizează pierderile de căldură în principal prin transpiraţie pe cale glandelor apocrine. Efortul fizic sau stimularea adrenergică cu epinefrină determină transpiraţie profuză, cu pierderi de apă până la 25% din greutatea corporală/oră, ceea ce duce la hipocloremie şi hemoconcentraţie.

Porcul posedă glande sudoripare care răspund doar la stimulare adrenergică, nu şi la acţiunea stresului caloric. Pierderile de apă prin piele (evaporare) ajung doar la 30 g/m^2/oră, principala cale de pierdere a căldurii fiind cea respiratorie. Din această cauză, porcii nu suportă temperaturi ambiante peste 35°C însoţite de umidităţi ale aerului de peste 65%. Prin polipnee, la porc se realizează intensificarea curenţilor de aer la suprafaţa căilor respiratorii superioare, nu şi la nivelul alveolei pulmonare, ceea ce previne apariţia alcalozei. Porcul este sensibil la stresul caloric uscat, prezentând un important comportament adaptativ: scăldatul în apă sau nămol.

TERMOGENEZA

Termogeneza este procesul de producere a căldurii în organismul animal. În organism, căldura este generată prin procese metabolice şi prin activitate musculară.

Căldura metabolică provine din descompunerea substanţelor nutritive (glucide, lipide, proteine) în diferite organe, în special în ficat (tabelul 7.6).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7.6

Producţia de căldură rezultată din oxidarea completă a principalelor nutrimente

Specificare	Producţia de căldură (kcal)		
	Per gram de hrană	Per litru de O_2 consumat	Per litru de CO_2 produs
Glucide	4,10	5,05	5,05
Lipide	9,30	4,75	6,67
Proteine (descompuse până la uree)	4,35	4,46	5,57

1 mol ATP eliberează prin ardere în condiţii fiziologice 7 300 kcal (36 550 kJ). Un furnizor rapid de căldură în organism este grăsimea brună, în cantităţi mai ridicate procentual la nou-născuţi, la animalele hibernante şi la animalele aclimatizate la frig.

Creşterea metabolismului, de exemplu în efort sau în caz de scădere a temperaturii corporale, determină intensificarea proceselor catabolice şi creşterea producţiei de căldură. Cantitatea de căldură produsă pe kg corp este mai mare la animalele de talie mai mică, în parte datorită raportului suprafaţă/volum mai mare la aceste animale.

Catecolaminele şi hormonii tiroidieni au acţiuni termogenice şi rol în determinarea temperaturii centrale. Temperatura centrală poate fi subnormală în hipotiroidism sau ridicată în hipertiroidism

Căldura musculară rezultă în timpul lucrului mecanic al muşchilor, dar şi prin contracţia frisonală a acestora. Energia chimică consumată în contracţia frisonală se transformă în totalitate în căldură.

Termogeneza este minimă în zona de neutralitate termică şi maximă între temperatura critică inferioară[20] şi limita inferioară a neutralităţii termice. La temperatura ambiantă sub temperatura critică inferioară apare hipotermia, peste temperatura critică superioară, pentru fiecare 1°C în plus se măreşte consumul de oxigen cu 20% din valoarea bazală şi se ajunge la hipertermie.

TRANSFERUL DE CĂLDURĂ ÎN ORGANISM

Căldura produsă în principal în ficat şi muşchi este transportată în tot corpul şi la suprafaţa pielii. Deoarece ţesuturile au o conductibilitate termică redusă, sângele care irigă organele active metabolic este cel care preia căldura şi o transportă redistribuind-o în zonele mai puţin calde ale organismului. Când temperatura ambientală este ridicată, căldura este distribuită la suprafaţa pielii prin creşterea debitului sanguin cutanat. Creşterea acestui debit se realizează pe două căi: prin dilatarea arteriolelor patului vascular cutanat, ceea ce duce la creşterea debitului capilar, şi prin deschiderea anastomozelor arteriovenoase ale extremităţilor (membre, urechi, buze). Temperatura corporală centrală se extinde până în extremităţi şi la suprafaţa pielii. Invers, în condiţii de frig, are loc vasoconstricţia patului vascular periferic, anastomozele arteriovenoase se închid, astfel că temperatura pielii scade, reducând pierderile de căldură la nivelul pielii şi al extremităţilor. Temperatura corporală centrală este menţinută constantă în această situaţie numai în abdomen, torace şi sistemul nervos central.

Sistemul de *curgere în contracurent* a sângelui în extremităţi contribuie la reglarea transferului căldurii în corp. În condiţii de căldură, sângele perfuzează capilarele poziţionate la periferia pielii şi este drenat prin vene superficiale. În condiţii de frig are loc vasoconstricţie periferică, sângele fiind direcţionat spre capilare mai profunde şi drenat prin vene profunde. Venele profunde sunt poziţionate periarterial, permiţând recuperarea căldurii din sângele arterial. La gazelă şi oaie, sângele răcit în sinusurile nazale şi pavilionul urechilor circulă prin *rete mirabile* în contracurent cu cel ce irigă encefalul, realizând, în condiţii de temperatură ambientală ridicată, protejarea creierului împotriva creşterii temperaturii. La păsările care merg prin apă sau înoată, arterele membrelor sunt înconjurate de vene realizând o bună recuperare a căldurii arteriale.

[20]Zona de neutralitate termică sau de confort termic este intervalul de temperatură ambiantă optim pentru supravieţuire, în care costul energetic pentru termoreglare este minim. Temperatura critică inferioară (respectiv, temperatura critică superioară), reprezintă valoarea cea mai mică (respectiv, valoarea cea mai mare) a temperaturii ambiante la care mai este posibilă menţinerea constantă a temperaturii corporale normale. Sub temperatura critică inferioară, animalul moare de frig, iar peste temperatura critică superioară moare de cald.

Scanned with OKEN Scanner

TEMPERATURA CORPORALĂ CENTRALĂ

Temperatura corporală centrală este valoarea temperaturii din ţesuturile profunde ale organismului (cord, viscere, muşchi). Ea este o constantă de specie şi poate fi estimată prin măsurarea temperaturii orale sau rectale (tabelul 7.7).

Tabelul 7.7

Temperaturile rectale normale medii şi limitele fiziologice de variaţie la animale de fermă (în °C, după Kolb, E., *Physiologie des animaux domestiques*, 1974)

Specia	Valoarea medie	Limite
Cal adult	37,8	37,5 – 38
Mânz	38,0	37,5 – 38,5
Viţel peste un an	38,5	37,5 – 39,5
Viţel sub un an	39	38,5 – 40
Oaie adultă	39,3	38,8 – 39,8
Capră	39,5	38,5 – 40,5
Ied	40	39 – 41
Porc adult	39	38 – 40
Purcel	39,5	39 – 40,5
Iepure domestic	39	38,5 – 39,5
Cobai	38,5	37,5 – 39,5
Vulpe argintie	40	39 – 41
Raţă	42	41 – 43
Gâscă	40,5	40 – 41
Găină	41	40,5 – 42

Temperatura pielii are o valoare între temperatura centrală şi temperatura mediului ambiant. Diferite stări patologice (deshidratarea, substanţele pirogene din boli infecţioase etc.) modifică temperatura corporală, astfel că determinarea acesteia este de importanţă deosebită în diagnostic.

Temperatura la suprafaţa corpului (periferică, cutanată sau superficială) este mai scăzută decât temperatura rectală, iar aceasta este mai scăzută decât temperatura centrală. Creşteri fiziologice ale temperaturii corporale se constată în timpul ovulaţiei (cu 0,4–1,1°C), în timpul digestiei datorită afluxului sanguin intestinal şi în intensificarea activităţii secretomotorii. Există şi variaţii circadiene, de circa 1°C, caracterizate prin temperaturi minime noaptea (orele 3–4) şi maxime ziua (orele 16–18), noaptea predominând procesele trofotrope, iar ziua cele ergotrope. La mamiferele şi păsările care trăiesc în zone temperate, limitele fiziologice de variaţie a temperaturii corporale sunt foarte strânse, în timp ce la cele care trăiesc în zonele aride, în timpul nopţii, temperatura corporală scade permiţând pierderea căldurii acumulate în timpul zilei.

REGLAREA TEMPERATURII CORPORALE

Menţinerea constantă a temperaturii corporale constă în reglarea intrărilor şi ieşirilor de căldură din corp.

Reglarea nervoasă a temperaturii corporale

Receptorii

Pentru reglarea nervoasă a temperaturii corporale, organismul dispune de o varietate de senzori (receptori) de temperatură localizaţi în diferite zone în corp. Din punct de vedere al amplasării pot fi distinşi

Scanned with OKEN Scanner

receptori periferici şi *receptori centrali* (fig. 7.19). *Receptorii periferici* sunt localizaţi în piele. Ei monitorizează temperatura din imediata lor vecinătate. Receptorii periferici sunt de două tipuri: receptori pentru cald şi receptori pentru rece. Receptorii pentru rece cresc frecvenţa de descărcare a potenţialelor de acţiune pe măsură ce temperatura scade. Aceşti receptori au un maxim de descărcare la 25°C. Receptorii pentru cald încep să transmită potenţiale de acţiune la circa 30°C, au o frecvenţă maximă de descărcare la 44°C şi încep din nou să scadă după circa 50°C. Fibrele aferente de la aceşti receptori transmit informaţiile către hipotalamus, care le integrează cu informaţiile primite de la receptorii centrali. Ambele tipuri de receptori periferici *se adaptează rapid*. Ei răspund la modificările de temperatură prin creşterea frecvenţei de descărcare a potenţialelor de acţiune, după care frecvenţa de descărcare scade la un nivel constant, care se menţine atât timp cât se menţine schimbarea de temperatură. Pe toate regiunile pielii, densitatea receptorilor pentru rece este mai mare decât densitatea receptorilor pentru cald. *Receptorii centrali* sunt amplasaţi în profunzimea ţesutului nervos din hipotalamusul anterior şi monitorizează temperatura din această zonă centrală. Ca şi receptorii periferici, receptorii centrali sunt de două tipuri, receptori pentru cald şi receptori pentru rece, şi sunt *rapid adaptabili*. Receptorii centrali pentru cald sunt mai denşi decât cei pentru rece. Receptori (şi neuroni) termosensibili sunt localizaţi şi în viscere, îndeosebi în mucoasa gastrică.

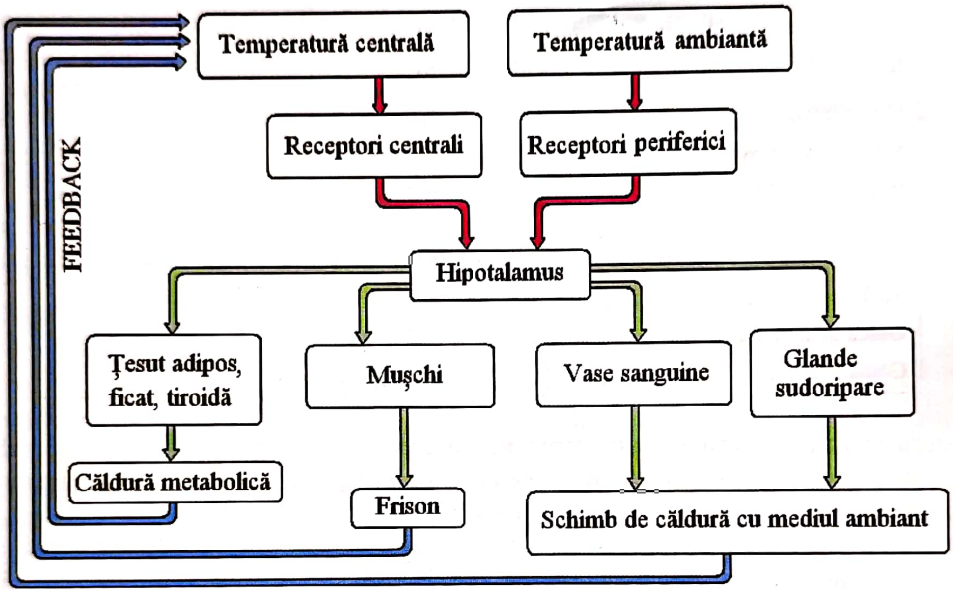


Figura 7.19. Schema interconexiunilor receptori termosensibili – hipotalamus – efectori termoregulatori şi rolul hipotalamusului în integrarea informaţiilor periferice şi elaborarea comenzilor pentru menţinerea constantă a temperaturii corporale.

Centrul nervos

În zona preoptică a hipotalamusului anterior există un grup de neuroni termosensibili. Aceşti neuroni nu sunt sensibili la modificările locale de temperatură, dar frecvenţa lor de descărcare se modifică urmare a intrărilor de la receptorii centrali şi cei periferici. Ei integrează informaţiile primite de la receptori şi le compară cu temperatura centrală normală. Comenzile motoare ale acestor neuroni reglează activităţile metabolice, vasculară şi sudorală pentru menţinerea constantă a temperaturii corporale.

Unii neuroni din zona preoptică sunt sensibili la creşterile de temperatură, constituind *centrul termolitic*. Frecvenţa descărcărilor acestor neuroni creşte ca răspuns la excitaţiile determinate de creşterea minoră a temperaturii locale. Descărcările acestor neuroni determină punerea imediată în funcţiune a mecanismelor de *pierdere a căldurii*, cum ar fi vasodilataţia periferică şi sudoraţia. Alţi neuroni din zona preoptică sunt excitaţi de scăderile de temperatură, constituind *centrul termogenic*. Frecvenţa descărcărilor acestor neuroni scade la cald sau creşte la frig. Descărcările acestor neuroni determină declanşarea imediată a mecanismelor de *conservare* şi de *producere* a căldurii, cum ar fi vasoconstricţia periferică, frisonarea şi intensificarea reacţiilor catabolice. Deoarece numeroşi receptori pentru schimbările de temperatură se află în piele, schimbările de temperatură ambientală sunt recepţionate înainte ca acestea să modifice temperatura

Scanned with OKEN Scanner

centrală. Receptorii cutanaţi de temperatură sensibili la frig permit conservarea căldurii şi evitarea scăderii temperaturii corporale. Faptul că receptorii cutanaţi de temperatură sunt sensibili la frig explică frisoanele care apar după efort, ca urmare a răcirii pielii prin evaporarea sudoraţiei, deşi temperatura corporală este normală sau chiar uşor ridicată. Informaţiile provenite de la receptorii centrali au efect predominant faţă de cele sosite de la receptorii periferici. Astfel, o creştere a temperaturii centrale cu 0,5°C determină intensificarea de şapte ori a circulaţiei sanguine cutanate, iar o scădere minoră a temperaturii centrale determină vasoconstricţie şi frison.

Hipotalamusul acţionează ca un „macaz" în reglarea temperaturii corporale: când temperatura corporală atinge valori care tind să depăşească limitele fiziologice, hipotalamusul pune în funcţiune mecanismele de pierdere a căldurii, iar când temperatura scade sub aceste limite, hipotalamusul declanşează mecanismele de conservare şi producere de căldură. Informaţiile provenite de la receptorii periferici pot modifica activitatea hipotalamică, apărând frison în condiţiile unei temperaturi corporale normale dacă pielea este rece, sau transpiraţie dacă pielea este caldă.

Reglarea **hormonală** intervine în interrelaţie cu cea nervoasă ca o cale mai lentă şi de durată în procesele de termogeneză, având rol şi în mobilizarea energiei din depozite (lipide).

Răspunsul integrat al organismului animal la variaţiile temperaturii ambientale

Într-un mediu *cald* (cu temperatură peste limita superioară a neutralităţii termice), homeotermele răspund *iniţial* prin *vasodilataţie* cu creşterea debitului de sânge în piele şi extremităţi. Aceasta duce la creşterea temperaturii pielii şi la extinderea temperaturii corporale centrale spre suprafaţa corpului, crescând gradientul de temperatură dintre piele şi mediu, ceea ce are ca rezultat o pierdere mai mare de căldură prin radiaţie şi convecţie. Dacă vasodilataţia *nu* poate menţine temperatura corporală în limite normale, vor fi intensificate *pierderile evaporative* de căldură prin transpiraţie sau/şi polipnee. Pierderile evaporative sunt singurele disponibile atunci când temperatura mediului depăşeşte temperatura pielii şi sunt cele mai eficiente atunci când umiditatea relativă a aerului este scăzută. Astfel, la o temperatură a mediului de –10°C, la vacă, doar 10% din totalul pierderilor de căldură se realizează prin evaporare în timp ce la o temperatură ambiantă de 30°C pierderile de căldură prin evaporare reprezintă 80% din total.

În mediu *rece* (cu temperatura ambiantă sub limitele neutralităţii termice), homeotermele *conservă* căldura *iniţial* prin *vasoconstricţie periferică*. Aceasta duce la scăderea gradientului de căldură dintre piele şi mediu, reducând pierderile de căldură prin radiaţie şi convecţie. *Piloerecţia* este un alt mecanism de reducere a pierderilor de căldură, prin creşterea stratului de aer termoizolator de la suprafaţa pielii. Dacă prin aceste mecanisme nu se reuşeşte menţinerea constantă a temperaturii corporale, stresul de frig intensifică producerea de căldură prin intensificarea *activităţii musculare* şi a proceselor *catabolice* (termogeneză *frisonală* şi *nefrisonală*). Expunerea cronică a animalelor la frig determină intensificarea secreţiei de tiroxină şi creşterea consecutivă a metabolismului bazal. Ca rezultat al micşorării duratei zilei lumină şi al apropierii sezonului rece, firele blănii cresc în lungime şi în grosime.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 8

SISTEMUL EXCRETOR

Funcţia primară a sistemului excretor este menţinerea homeostaziei mediului intern. Pentru realizarea acestei funcţii primare, rinichii realizează o serie de alte funcţii secundare: a) reglarea balanţei apei, b) reglarea volumului şi a osmolarităţii mediului intern, c) reglarea concentraţiei ionilor de hidrogen, d) reglarea balanţei electroliţilor (sodiu, potasiu, calciu, fosfaţi, magneziu, clor, bicarbonat etc.), e) excreţia produşilor finali de metabolism şi a substanţelor străine de organism, f) conservarea principalelor nutrimente cum ar fi glucoza şi aminoacizii, g) secreţia de hormoni: renină, calcitriol[1] şi eritropoietină (Ginsburg şi Borke, 1996).

Rinichii sunt organe indispensabile vieţii, dubla nefrectomie fiind urmată de moarte, mai rapid la carnivore şi mai lent (8–10 zile) la rumegătoare. Principalele modificări consecutive dublei nefrectomii sunt:

– creşterea concentraţiei ureei sanguine (uremia)[2];
– creşterea kaliemiei (normal: 4–5 mEq). Hiperkaliemia determină tulburări cardiace şi astenie musculară ;
– creşterea concentraţiei H^+ (acidoză) (normal, pH = 7,35–7,40) ;
– hiponatriemie (normal: 145 mEq) ;
– creşterea concentraţiei sanguine a fosfaţilor şi a sulfaţilor ;
– hipertensiune, osteoporoză şi anemie (Brugère, 2003).

ORGANIZAREA FUNCŢIONALĂ A RINICHILOR

Organe pereche suspendate de peretele dorsal al cavităţii abdominale, rinichii sunt separaţi de cavitatea abdominală, simetric sau asimetric, în funcţie de specie, de către învelişul peritoneal, motiv pentru care sunt consideraţi structuri retroperitoneale. Fiecare rinichi este aprovizionat cu sânge de către o arteră renală provenind direct din aortă. Debitul sanguin renal reprezintă circa 25% din debitul cardiac. Sângele venos este condus de la fiecare rinichi de către o venă renală ce se deschide în vena cavă caudală.

Pe secţiune, rinichiul prezintă următoarele zone distincte: capsula fibroconjunctivă, zona corticală şi zona medulară (externă şi internă). Capsula fibroconjunctivă formează învelişul extern al rinichiului. Zona corticală se află spre exterior şi are aspect granular. Zona corticală este ocupată de glomerulii şi tubulii nefronilor. La porc şi om, această zonă pătrunde în medulară prin prelungiri distincte care formează *coloanele Bertin* şi care fragmentează medulara în 8–15 arii triunghiulare pe secţiune denumite *piramidele Malpighi* (fig. 8.1). La cal, piramidele lui Malpighi nu pot fi distinse, separarea lobulilor fiind efectuată doar de către vase sanguine mari. Piramidele Malpighi sunt orientate cu vârful spre bazinet. Vârful fiecărei piramide, denumit *papilă*, prezintă 20–30 de orificii prin care urina se scurge în *calicele renale*. Numărul calicelor corespunde cu numărul piramidelor Malpighi. Piramidele Malpighi prezintă striaţii longitudinale determinate de aranjamentul anatomic al anselor Henle şi al tubulilor uriniferi.

---

[1] 1,25-dihidroxivitamina D_3 (vezi *Sistemul endocrin*).

[2] *NB*: nu ureea este toxică, ci amoniacul din care aceasta se formează. O soluţie de uree administrată i.v. nu determină decât o senzaţie accentuată de sete datorată creşterii presiunii osmotice.

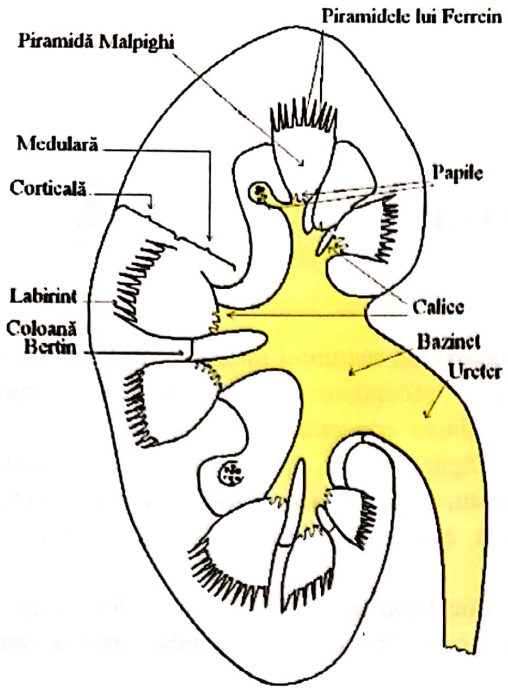


Figura 8.1. Schema organizării anatomo-funcţionale a rinichiului şi a originii căilor de conducere a urinei la porc. Rinichii au în alcătuirea lor o zonă corticală amplasată la exterior, acoperită de capsula renală, şi o zonă medulară amplasată spre interior. Medulara este formată de piramidele Malpighi separate de prelungiri corticale sub forma coloanelor Bertin. Baza piramidelor Malpighi se află în contact cu baza piramidelor Ferrein. Vârful piramidelor Malpighi vine în contact cu calicele (ramificaţiile) bazinetale pentru colectarea urinei (desen original inspirat după H. Rouvière, 1939 şi H. Gray, 1858).

NEFRONUL: ORGANIZAREA FUNCŢIONALĂ ŞI FUNCŢIILE GENERALE ALE COMPONENTELOR

Unitatea funcţională a rinichiului este nefronul. Numărul total al nefronilor variază considerabil cu specia (în $\times 10^6$): 8 la vacă, 2,5 la porc, 0,83 la câine, 0,38 la pisică şi 2 la om. Funcţia renală în totalitate poate fi considerată ca o sumă a funcţiei tuturor nefronilor. În cadrul aceleiaşi specii, numărul de nefroni este relativ constant. La câine, de exemplu, rasele de talie mare nu conţin un număr mai mare de nefroni decât cele de talie mică: compensarea funcţională se face prin dimensiunile mai mari ale nefronilor la rasele de talie mare.

Nefronii corticali şi nefronii juxtamedulari

Rinichii mamiferelor prezintă două tipuri de nefroni, în funcţie de: 1) localizarea glomerulilor, 2) profunzimea penetrării ansei Henle în medulara renală: nefroni *corticali* (sau superficiali) şi nefroni *juxtamedulari*. Nefronii corticali au glomerulii amplasaţi în zona externă sau mijlocie a corticalei, iar ansa lor Henle este scurtă şi pătrunde doar până la joncţiunea corticalei cu medulara. Nefronii juxtamedulari au glomerulii amplasaţi imediat deasupra medularei, iar ansa lor Henle este mult mai lungă decât a nefronilor corticali şi pătrunde adânc în medulară, uneori până la bazinetul renal. Procentul nefronilor juxtamedulari variază printre speciile de animale de la 3% la porc la 100% la câine şi pisică. La om, procentul nefronilor juxtamedulari este de circa 14% din totalul nefronilor.

În alcătuirea nefronului intră *glomerulul* şi *tubulul nefronal*.

Organizarea funcţională a glomerulului renal

Glomerulul renal (sau *corpusculul renal Malpighi*) este alcătuit din vase glomerulare şi capsula lui Bowman (fig. 8.2).

Vasele glomerulare sunt reprezentate de o arteriolă aferentă care conduce sângele în glomerul, capilarele provenite din ramificaţia arteriolei aferente şi arteriola eferentă care drenează sângele din capilarele glomerulare. Vasele glomerulare sunt grupate în 3–5 lobuli separaţi de ţesut intercapilar denumit *ţesut mesangianl*. Suprafaţa totală a endoteliului capilarelor glomerulare este de aproximativ 1,5 m^2 la om. La suprafaţa capilarelor glomerulare aderă intim la foiţa viscerală a capsulei Bowman. Capilarele glomerulare sunt în contact strâns cu epiteliul visceral al capsulei Bowman. Între epiteliul visceral şi cel parietal al capsulei se găseşte spaţiul capsular în care este colectat ultrafiltratul glomerular.

Scanned with OKEN Scanner

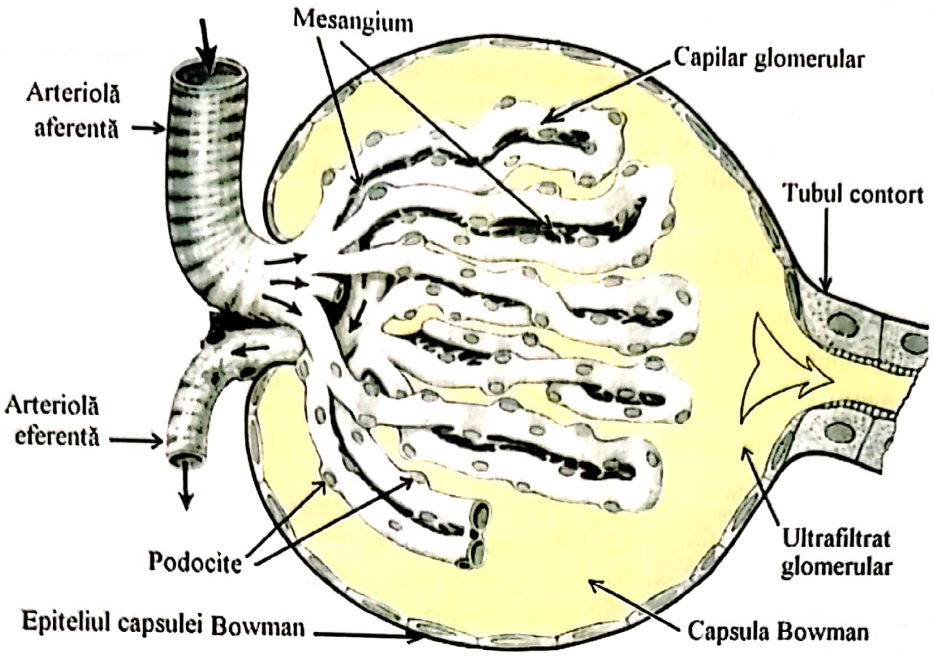


Figura 8.2. Schema unui corpusculul renal Malpighi fără reprezentarea aparatului juxtaglomerular (după E. Kolb, *Physiologie des animaux domestiques*, Vigor Frères Editeurs, 1974, modificat).

Membrana filtrantă

Structura formată prin alăturarea peretelui capilarului glomerular la epiteliul visceral al capsulei Bowman reprezintă *membrana filtrantă*. În structura membranei filtrante intră trei straturi: *endoteliul capilar*, *membrana bazală* şi *epiteliul visceral al capsulei Bowman*. Mărimea totală a suprafeţei membranei filtrante rezultă din însumarea suprafeţei filtrante a fiecărui nefron în parte şi diferă, ca şi numărul nefronilor, cu specia.

Endoteliul capilar este alcătuit dintr-un singur strat de celule a căror citoplasmă este străbătută de numeroase orificii denumite *fenestre*. Fenestrele endoteliale constituie canale prin care apa şi componentele necelulare ale sângelui trec către cel de-al doilea strat al peretelui capilarului glomerular, membrana bazală glomerulară. Membrana bazală glomerulară are structură acelulară, în compoziţia ei intrând diferite tipuri de glicoproteine, printre care colagen tip IV şi V, proteoglicani, laminină, fibronectină şi entactină.

Membrana bazală glomerulară prezintă trei straturi, create probabil prin fuzionarea membranei bazale a endoteliului capilar cu cea a epiteliului capsular. Cele trei straturi sunt denumite în funcţie de densitatea lor electronică şi poziţia lor relativă: *lamina rara externa*, *lamina densa* şi *lamina rara interna*. Lamina rara externa este în contact cu epiteliul visceral al capsulei Bowman. Lamina rara interna este în contact cu endoteliul vascular. Lamina densa are în compoziţia sa fibrile glicoproteinice. Cele două *lamina rarae* au în compoziţia lor o slabă reţea de fibrile glicoproteinice.

Cea de-a treia componentă a peretelui membranei filtrante, epiteliul visceral al membranei Bowman, este alcătuită dintr-un strat de celule întrepătrunse numite *podocite*. Podocitele prezintă numeroase prelungiri denumite *procese podale*, *primare* şi *secundare*, care interdigitează înconjurând capilarele.

Mesangiumul

Printre ansele capilare glomerulare se află celule speciale denumite *celule mesangiale* care împreună cu matricea înconjurătoare formează *mesangiumul*. Mesangiumul are origine mezenchimală şi conţine miofilamente asemănătoare structural cu celulele musculare netede. Proprietăţile contractile şi amplasarea mesangiumului permit acestuia să funcţioneze ca reglator al filtrării glomerulare prin modificarea suprafeţei capilare disponibile pentru filtrare. Celulele mesangiale sunt şi componente ale sistemului imunitar.

Scanned with OKEN Scanner

Capsula Bowman

Este o cavitate delimitată de un epitelial monostratificat care prezintă două porţiuni: o porţiune viscerală ce se mulează pe capilarele glomerulare intrând astfel în structura membranei filtrante (descrisă deja) şi o porţiune parietală, provenită din răsfrângerea celei viscerale şi care se continuă cu *tubulul nefronal*. Capsula Bowman drenează filtratul glomerular către tubulul nefronal.

Organizarea funcţională a tubulului nefronal

Tubulul nefronal este subîmpărţit din punct de vedere funcţional şi histologic în tubulul proximal, ansa lui Henle, aparatul juxtaglomerular, tubulul distal, tubulul conector şi canalul colector (Ginsburg şi Borke, 1996). După alţi autori (Cunningham, 1993), tubulul distal include porţiunea terminală a ansei Henle şi tubulul conector (fig. 8.3).

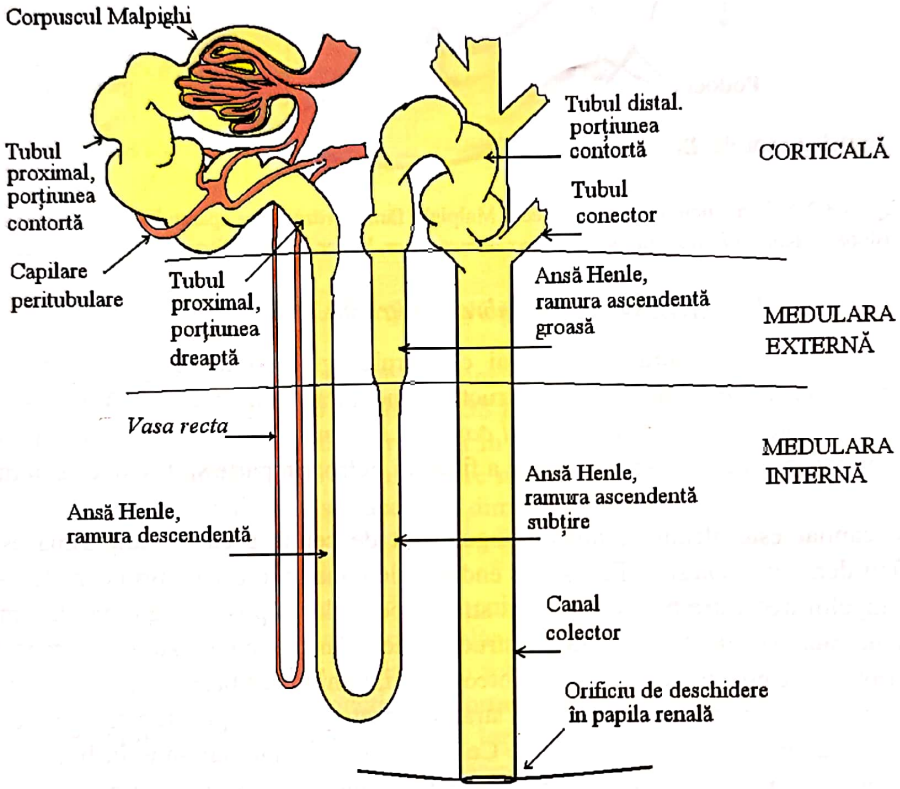


Figura 8.3. Organizarea funcţională a nefronului: ultrafiltrarea plasmei în glomerului Malpighi are ca rezultat formarea lichidului tubular care este condus în sistemul tubular nefronal: tubulul proximal, ansa Henle şi tubulul distal. Tubulii renali reabsorb majoritatea apei şi a substanţelor ultrafiltrate. În jurul tubulilor contorţi se capilarizează arteriolele eferente formând capilarele peritubulare cu rol în preluarea substanţelor şi a apei reabsorbite din sistemul tubular. *Vasa recta* şi ansa Henle au rol esenţial în generarea interstiţiului medular hipertonic. Canalul colector are rol în stabilirea osmolarităţii finale a urinei şi în conducerea urinei spre calicele renale (original).

Tubulul proximal prezintă o porţiune convulată (pars convulata), care continuă capsula Bowman, şi o porţiune dreaptă (pars recta), care se continuă cu ansa Henle. Peretele tubulului proximal este format dintr-un epiteliu unistratificat. Celulele acestui epiteliu sunt cuboidale şi prezintă *invaginaţii membranare bazale* şi *microvili luminali* care asigură o suprafaţă bazală şi, respectiv, luminală mare. Invaginaţiile membranare bazale şi marginea în perie luminală constituie adaptări funcţionale în vederea realizării funcţiilor de reabsorbţie şi secreţie renală. În plus, celulele epiteliului tubular proximal prezintă slabe joncţiuni intercelulare, ceea ce facilitează transportul paracelular al apei prin osmoză şi difuziunea electroliţilor în direcţia gradientului lor de concentraţie. Membranele luminală şi bazolaterală ale celulelor tubulare prezintă

Scanned with OKEN Scanner

proteine transmembranare cu funcție *enzimatică* și proteine cu funcție *transportoare* ce formează veritabile sisteme de transport activ transmembranar. Împreună cu proprietățile de permeabilitate, transportul transmembranar asigură reabsorbția majorității filtratului glomerular. Circa 65% din filtratul glomerular este reabsorbit în tubulul proximal.

Ansa Henle, amplasată în medulară, prezintă o ramură subțire descendentă care după o curbură în forma unui ac de păr se continuă cu ramura subțire ascendentă, amplasată în apropierea și paralel cu ramura groasă. Ramura subțire a ansei Henle prezintă un epiteliu cu celule aplatizate, cu puține mitocondrii și puține falduri membranare bazolaterale. Acest segment este lipsit total de capacitatea de transport activ. Funcția ramurii subțiri a ansei Henle este de reabsorbție pasivă a apei, funcție determinată de proprietățile de permeabilitate și de orientarea sa anatomică. În ramura ascendentă a ansei Henle, la joncțiunea dintre medulara internă și medulara externă, epiteliul aplatizat al ramurii subțiri este înlocuit cu epiteliul înalt al ramurii groase. Celulele epiteliale ale ramurii groase ascendente sunt înzestrate cu numerose mitocondrii și falduri membranare bazolaterale, ceea ce reflectă capacitatea acestor celule de a transporta activ substanțe din compoziția lichidului tubular.

Ramura subțire descendentă este permeabilă pentru apă și relativ impermeabilă pentru săruri. Ramurile ascendentă subțire și ascendentă groasă sunt, însă, impermeabile pentru apă. Ramura ascendentă subțire este permeabilă pentru săruri, iar ramura ascendentă groasă are o mare capacitate de reabsorbție activă a sărurilor. Astfel, ansa Henle împreună cu *vasa recta* au un rol important în mecanismul de concentrare sau diluare a urinei. Reabsorbția sărurilor în porțiunea impermeabilă pentru săruri a ramurii ascendente a ansei Henle diluează fluidul tubular creând un mediu extracelular cortico-medular hiperosmotic, forța reabsorbției pasive a apei din tubulul colector.

Aparatul juxtaglomerular

Porțiunea inițială a tubului distal trece prin unghiul format de cele două arteriole: aferentă și eferentă glomerulare, venind în contact cu fiecare dintre acestea. În zona de contact, celulele tubulului renal sunt modificate structural formând *macula densa* (fig. 8.4). Celulele *maculei densa* par a secreta unele substanțe, având aparatul Golgi orientat nu spre lumenul tubular, așa cum este amplasat la celelalte celule epiteliale, ci spre arteriole. Celulele musculare ale peretelui arteriolei aferente în contact cu tubulul distal sunt și ele modificate apărând mai umflate și conținând granule de secreție acolo unde vin în contact cu *macula densa*. Aceste celule sunt denumite *celule juxtaglomerulare*. Structura reprezentată de celulele juxtaglomerulare ale celor două arteriole glomerulare, celulele mesangiale înconjurătoare și celulele *maculei densa* constituie *aparatul* (*complexul*) *juxtaglomerular*. Aparatul juxtaglomerular este parte componentă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Celulele *maculei densa* sunt sensibile la variațiile de concentrație în NaCl ale sângelui, sub influența cărora secretă *renină*. Conform unei alte teorii, secreția de renină este atribuită celulelor juxtaglomerulare ale arteriolei aferente, sub influența variațiilor de volum și de presiune ale masei sanguine.

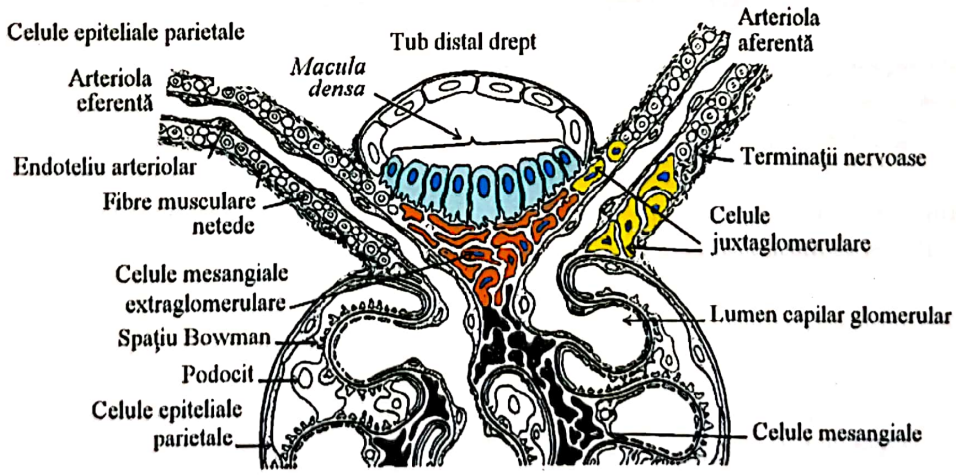


Figura 8.4. Ultrastructura corpusculului Malpighi cu reprezentarea aparatului juxtaglomerular. Aparatul juxtaglomerular are în alcătuirea lui celulele juxtaglomerulare, celulele mesangiale și *macula densa*.

Scanned with OKEN Scanner

Tubulul distal începe de la zona *maculei densa* şi se continuă cu tubulul de legătură (conector), care face tranziţia între nefronul distal şi canalul colector. În structura tubulului distal intră un epiteliu cu celule epiteliale mai înalte decât cele ale ramurii groase ascendente, cu o densitate mai mare a mitocondriilor, cu mici microvili apicali care nu formează o „margine în perie" ca în cazul tubulului proximal, dar cu numeroase invaginaţii membranare bazolaterale. Proprietăţile de permeabilitate şi transport ale tubulului distal sunt similare cu cele ale ramurii groase ascendente ale ansei Henle.

Tubulul conector este alcătuit, în funcţie de specie, din câteva tipuri de celule: celule similare cu cele ale tubului contort distal, celule intercalate prevăzute cu un mare număr de vezicule intracitoplasmatice şi mitocondrii şi celule principale cu puţine mitocondrii, dar cu numeroase invaginaţii membranare bazolaterale. Se pare că fiecare tip de celulă prezintă rol fiziologic distinct.

În *canalul colector*, celulele principale devin majoritare reprezentând aproximativ două treimi din celulele epiteliale, restul fiind reprezentat de celule intercalate. Celulele intercalate au rol în eliminarea ionilor de hidrogen, acidifierea urinei şi reglarea balanţei acido-bazice. Celulele principale au rol în reabsorbţia sodiului şi reglarea volumului de lichid extracelular. Activitatea celulelor principale este controlată de aldosteron. Permeabilitatea pentru apă a canalului colector este controlată de ADH.

Canalele colectoare se deschid prin papilele renale în bazinetul renal. Papilele renale sunt proeminenţe conice ale medularei în calicele renale care la rândul lor sunt nişte recesuri ale bazinetului renal. Fiecare rinichi conţine aproximativ 250 de canale colectoare, fiecare colectând urina de la circa 4 000 de nefroni. În tabelul 8.1 sunt prezentate principalele funcţii ale diferitelor componente ale nefronului.

Tabelul 8.1

Funcţiile segmentelor nefronului (prezentare sintetică după Cunningham J.G., 1992)

Segmentul nefronal	Funcţia
Glomerulul	Ultrafiltrarea plasmei
Tubulul proximal	Reabsorbţia apei şi a solviţilor filtraţi
Ramurile subţiri ale ansei Henle	Menţinerea hipertonicităţii medularei prin schimburile în contracurent
Ramura ascendentă groasă a ansei Henle	Reabsorbţia NaCl, generarea hipertonicităţii medularei, diluarea fluidului tubular, reabsorbţia cationilor bivalenţi
Tubulul distal	Reabsorbţia NaCl, diluarea fluidului tubular, reabsorbţia cationilor bivalenţi
Sistemul canalelor colectoare	Controlul final al ratei excreţiei de electroliţi, acizi/baze şi apă

Reţeaua capilară peritubulară şi *vasa recta*

Arteriolele eferente ce conţin sânge care a trecut prin capilarul glomerular se recapilarizează într-o reţea peritubulară ce perfuzează tubulul nefronului. Cea mai mare parte a reţelei de capilare peritubulare este amplasată de-a lungul tubulilor proximali, al tubulilor distali şi al tubulilor colectori corticali. Din zonele mai profunde ale acestei reţele capilare pornesc ramuri capilare lungi numite *vasa recta* ce pătrund adânc în medulară însoţind ansele Henle până la papilele renale (fig. 8.5). Ca şi ansele Henle, capilarele din *vasa recta* se reîntorc în cortex şi drenează sângele în venele corticale.

ASPECTE PARTICULARE ALE FLUXULUI SANGUIN RENAL

Sângele pătruns în capilarele glomerulare prin arteriola aferentă este drenat prin arteriola eferentă care opune o rezistenţă ridicată la curgere. Datorită rezistenţei ridicate la curgere opuse de arteriola eferentă, capilarele glomerulare realizează un pat capilar de înaltă presiune. Capilarele peritubulare, în schimb, formează un pat capilar de joasă presiune. Datorită presiunii ridicate, capilarele glomerulare funcţionează similar

Scanned with OKEN Scanner

porţiunii arteriale a capilarelor tisulare, ceea ce determină filtrarea permanentă a plasmei din capilar în capsula Bowman. În schimb, presiunea scăzută din capilarele peritubulare face ca acestea să funcţioneze similar porţiunii venoase a capilarelor tisulare, cu absorbţia continuă a lichidului interstiţial.

În arterele renale, presiunea hidrostatică a sângelui este de circa 100 mmHg, scăzând la circa 60 mmHg în arteriola şi capilarele glomerulare. Sângele părăseşte glomerulul prin arteriola eferentă cu o presiune de 18 mmHg, presiune ce scade în capilarele peritubulare la 13 mmHg, apoi în vasa recta la 6 mmHg. Astfel, presiunea de funcţionare a patului capilar glomerular este de circa 60 mmHg (presiune ridicată), determinând filtrarea rapidă a lichidului, în timp ce în patul capilar peritubular presiunea hidrostatică a sângelui este de circa 13 mmHg (presiune joasă), pentru a permite reabsorbţia rapidă a apei, pe baza presiunii oncotice plasmatice ridicate.

Capilarele peritubulare reabsorb o cantitate de lichid interstiţial de aproximativ patru ori mai mare decât cea reabsorbită de porţiunea venoasă a capilarelor tisulare.

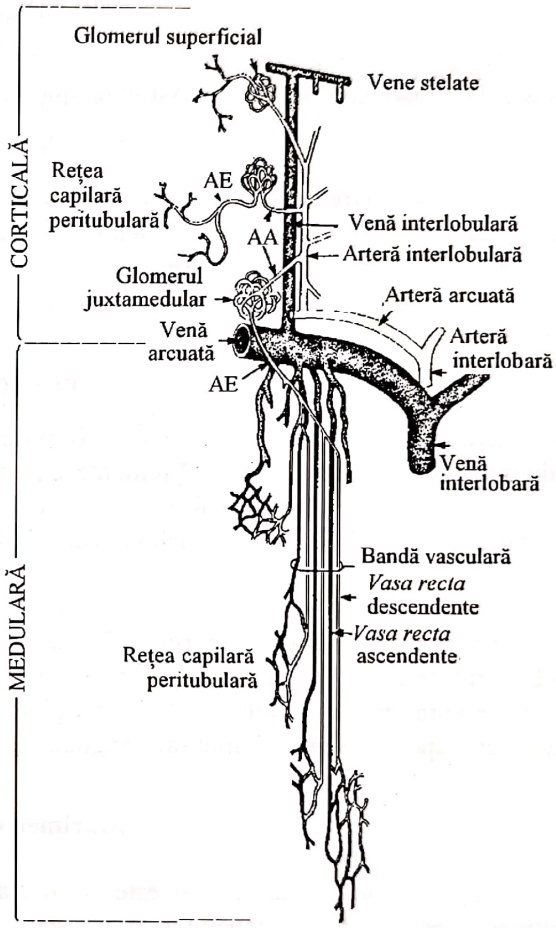


Figura 8.5. Schema circulaţiei sanguine renale. Sângele arterial este condus prin artera renală, arterele interlobare, arterele arcuate, arterele interlobulare, arteriolele aferente, capilarele glomerulare şi arteriolele eferente. Arteriolele eferente de la glomerulii superficiali şi mijlocii se ramifică în capilarele peritubulare din întregul cortex renal. Arteriolele eferente din glomerulii juxtamedulari se recapilarizează în *vasa recta* descendente şi în reţeaua capilară peritubulară din medulara renală. Reţeaua capilară peritubulară din cortex este drenată de venele stelate sau/şi venele interlobulare. Reţeaua capilară peritubulară din medulară este drenată de *vasa recta* ascendente. Venele interlobulare corticale şi vasa recta ascendente medulare converg în venele arcuate situate la joncţiunea corticomedulară. Venele arcuate sunt drenate de venele interlobare care se varsă în vena renală. AA – arteriolă aferentă; AE – arteriolă eferentă (după E. Koushanpour, şi W. Kriz: *Renal Physiology. Principles, Structure and Function*. New York, Springer-Verlag, 1986).

ULTRAFILTRAREA GLOMERULARĂ

Prima etapă în procesul de formare a urinei este ultrafiltrarea sângelui. Această etapă se desfăşoară în glomerul. Trecerea sângelui prin reţeaua de capilare glomerulare se soldează cu reţinerea în capsula Bowman a unui lichid cu compoziţie aproape identică cu a plasmei sanguine. Acest lichid tubular iniţial se numeşte *ultrafiltrat glomerular*, iar procesul de formare a lui se numeşte *ultrafiltrare glomerulară*. Spre deosebire de plasma sanguină, ultrafiltratul glomerular nu conţine proteine cu greutate moleculară mare.

Scanned with OKEN Scanner

FACTORII CARE INFLUENȚEAZĂ ULTRAFILTRAREA GLOMERULARĂ

Presiunea efectivă de filtrare

Filtrarea glomerulară ca proces rezultă din interacțiunea unor factori fizicochimici diferiți : unii favorizează (ultra)filtrarea, alții se opun acestui proces. Peretele capilarelor glomerulare constituie o barieră între factorii care favorizează și cei care se opun (ultra)filtrării glomerulare.

Presiunea netă de filtrare (Pf) într-un anumit punct al capilarului glomerular este diferența între presiunea hidrostatică netă a capilarului (presiunea hidrostatică a plasmei, P_{hp}, minus presiunea hidrostatică a ultrafiltratului, P_{hu}) și presiunea oncotică netă (presiunea oncotică a plasmei, P_{op}, minus presiunea oncotică a ultrafiltratului, P_{ou}). Relația matematică este asemănătoare celei care permite calculul fluxului de apă prin capilarele sistemice:

$$Pf = (P_{hp} - P_{hu}) - (\pi_{op} - \pi_{ou}) \quad (8.1)$$

Normal, presiunea oncotică a ultrafiltratului este lipsită de importanță deoarece proteinele cu greutate moleculară mare nu sunt filtrate. Astfel relația 8.1 devine :

$$Pf = P_{hp} - (P_{hu} + \pi_{op}) \quad (8.2)$$

Din analiza relației 8.2 rezultă că forța care favorizează ultrafiltrarea (adică deplasarea apei și a solviților acesteia prin traversul peretelui capilarului glomerular) este *presiunea hidrostatică a plasmei* (P_{hp}). Se opun filtrării *presiunea hidrostatică a ultrafiltratului capsulei Bowman* (P_{hu}) și *presiunea oncotică a plasmei* (π_{op}). La o presiune hidrostatică a plasmei de 60 mmHg, o presiune hidrostatică a ultrafiltratului de 15 mmHg și o presiune oncotică a plasmei de 25 mmHg rezultă :

$$Pf = 60 - (15 + 25) = 20 \quad (8.3)$$

Scăderea presiunii arteriale la 60 – 70 mmHg duce la anularea diurezei. Remedierea se realizează prin administrarea de substanțe care să remonteze presiunea arterială. Administrarea de diuretice nu are efect.

Cantitatea de ultrafiltrat format pe unitatea de timp, respectiv rata de filtrare glomerulară (RFG), se calculează după aceeași relație, luând în considerare, în plus, și coeficientul de ultrafiltrare, Kf:

$$RFG = Kf \times Pf \quad (8.4)$$

Kf este produsul dintre permeabilitatea barierei de filtrare și suprafața de filtrare. RFG se exprimă în mL ultrafiltrat/min/kg greutate corporală. Un câine cu greutatea de 10 kg, cu o RFG de 3,7 mL/min/kg produce aproximativ 37 mL de ultrafiltrat glomerular pe minut, sau 53,3 L de ultrafiltrat glomerular pe zi, adică aproape de 18 ori volumul său sanguin.

Mărimea suprafeței de filtrare

Suprafața totală de filtrare este o constantă de specie, dar ea poate fi modificată prin numărul glomerulilor funcționali (tabelul 8.2). Creșterea suprafeței de filtrare determină creșterea ratei de filtrare glomerulară.

Tabelul 8.2

Mărimea suprafeței membranei filtrante glomerulare la diferite specii de animale (după E. Kolb, 1974)

Specia	Suprafața filtrantă totală (cm^2)	Suprafața filtrantă (în cm^2/m^2 suprafață corporală)	Suprafața filtrantă (în cm^2/g rinichi)
Bou	5 730	1 300	10,63
Capră	880	550	12,43
Oaie	730	520	12,41
Cal	3 910	500	5,73
Porc	1 420	1 050	9,85

Scanned with OKEN Scanner

Permeabilitatea selectivă a barierei de filtrare

Peretele capilarului glomerular prezintă proprietăţi de selectivitate responsabile de diferenţele în rata de filtrare a componentelor plasmei. Normal, componentele celulare şi proteinele plasmatice de dimensiunile albuminelor sau mai mari sunt reţinute în sânge în timp ce apa şi substanţele dizolvate în aceasta sunt filtrate liber. În general, substanţele cu o rază moleculară de 4 nm sau mai mare nu sunt filtrate, în timp ce moleculele cu o rază de 2 nm sau mai mică sunt filtrate liber. Limita greutăţii moleculare (GM) până la care proteinele sunt filtrate este de circa 70 kD: serum albuminele de cal (GM = 70 kD) nu difuzează, în schimb, Hb (GM = 68 kD) difuzează când este în soluţie (hemoliză).

Nu numai dimensiunile, ci şi alte proprietăţi ale moleculelor influenţează capacitatea acestora de a traversa membrana filtrantă. Un efect dramatic asupra ratei de filtrare prezintă încărcătura electrică netă a moleculei. Forma cationică (încărcată pozitiv) a moleculelor este filtrată mai uşor decât forma neutră, care la rândul ei este filtrată mai uşor decât forma anionică (încărcată negativ). De exemplu, forma cationică a albuminei este excretată la o rată de aproximativ 300 de ori mai mare decât forma nativă, care are o încărcătură netă negativă. Această diferenţă se datorează proprietăţii de barieră electric-selectivă a peretelui capilarului glomerular, proprietate creată de încărcătura electrică negativă a glicoproteinelor încorporate în membrana bazală glomerulară şi a celor care acoperă celulele endoteliale şi epiteliale. Sarcinile electrice negative ale glicoproteinelor fixate în membrana bazală resping proteinele plasmatice încărcate negativ, reducând trecerea lor prin traversul membranei filtrante.

Forma şi plasticitatea moleculelor influenţează, de asemenea, abilitatea lor de a traversa bariera de filtrare. Dextranul neutru, substanţă cu moleculă flexibilă, traversează bariera de filtrare de aproximativ şapte ori mai uşor decât peroxidaza, proteină globulară cu aceeaşi rază moleculară şi încărcătură electrică.

Debitul sanguin renal

Debitul renal reprezintă 20% din debitul cardiac deşi masa renală reprezintă doar 5% din masa corporală. Din totalul debitului renal, 92% circulă prin corticală, 7% prin medulara externă şi 1% prin medulara internă, această repartiţie favorizând filtrarea glomerulară. Raportat la suprafaţa corporală, debitul renal este de acelaşi ordin de mărime la toate speciile (tabelul 8.3).

Tabelul 8.3

Debitul sanguin renal la diferite specii de animale (mL/min/m^2)

Specia	Debitul plasmatic renal efectiv	Debitul sanguin renal efectiv	Irigarea renală (L/24 de ore)	Hematocrit (%)
Bou	470	650	4 150	38
Capră	490	540	1 200	30
Oaie	420	590	1 200	40
Cal	330	460	4 450	39
Porc	300	420	820	42
Câine	300	440	560	45

Creşterea fluxului sanguin prin rinichi şi implicit prin nefron determină creşterea filtrării glomerulare. O cauză a acestui efect este aceea că fluxul crescut determină creşterea presiunii glomerulare şi a filtrării. Debitul sanguin glomerular influenţează debitul filtrării glomerulare şi prin modificarea presiunii oncotice a plasmei la ieşirea din glomerul. La un flux sanguin renal normal este filtrată circa 20% din plasmă. Pe măsură ce sângele traversează capilarul glomerular, un mare volum din componenta fluidă a plasmei este forţat să traverseze peretele capilar în timp ce proteinele plasmatice sunt reţinute în lumenul capilar. Creşterea concentraţiei proteinelor plasmatice de-a lungul capilarului glomerular duce la creşterea semnificativă a presiunii oncotice. Presiunea coloidosmotică ridicată are un efect de reducere a filtrării. Creşterea debitului glomerular are ca efect scăderea cantităţii de plasmă filtrată, presiunea coloidosmotică în arteriola eferentă fiind mai scăzută decât în cazul unui debit glomerular normal. Presiunea coloidosmotică mai redusă va exercita un efect mai puţin inhibitor asupra ultrafiltrării glomerulare. Prin urmare, chiar în condiţiile menţinerii constante a presiunii de filtrare, creşterea debitului sanguin glomerular creşte debitul filtrării glomerulare.

Scanned with OKEN Scanner

Corelaţia debit sanguin glomerular – debit urinar

Debitul urinar este corelat cu debitul sanguin renal. La un câine cu o greutate de 11,35 kg şi cu un debit sanguin renal de 300 mL/min, rezultă o rată de filtrare glomerulară de 45 mL/min (4 mL/min/kg) şi un volum de urină de 681 mL/24 ore (tabelul 8.4). În tabelul 8.4, debitul sanguin renal este cantitatea de sânge care curge prin rinichi în unitatea de timp (mL/min). Debitul plasmatic renal este cantitatea de plasmă care curge prin rinichi în unitatea de timp (mL/min). Rata de filtrare glomerulară este cantitatea de filtrat glomerular format în unitatea de timp (mL/min).

FRACŢIA FILTRATĂ

Fracţia filtrată (FF) este procentul din plasma debitului renal care trece prin glomerulii renali. Aceasta se calculează ca raport între rata de filtrare glomerulară şi debitul plasmatic renal. La un organism de 70 kg, în condiţii normale, FF reprezintă 20–25% din debitul plasmatic renal, adică circa 180 L/zi. FF are rol în reabsorbţia tubulară, în special prin tubulul proximal. Creşterea FF are drept consecinţă creşterea concentraţiei proteinelor în capilarele peritubulare, creşterea presiunii oncotice în aceste capilare, îmbunătăţirea reabsorbţiei lichidului interstiţial renal şi, în consecinţă, creşterea reabsorbţiei tubulare.

Tabelul 8.4

Corelaţia debitului sanguin renal cu debitul urinar la un câine Beagle (după W. Reece, 1996)

Greutatea câinelui	11,35 kg
Debitul cardiac	1 500 mL/min
Debitul sanguin renal	300 mL/min (20% din debitul cardiac)
Debitul plasmatic renal (la un hematocrit de 40%)	180 mL/min
Rata de filtrare glomerulară	45 mL/min (4 mL/min/kg)
Fracţia filtrată	45/180 = 0,25 (25% din debitul plasmatic renal)
Volum urină/24 de ore	681 mL
Volumul de filtrat glomerular/24 de ore	64 800 mL
Volumul de urină (% din filtrat)	681/64 800 = 1,05
Filtrat reabsorbit	100 – 1,05 = 98,95%

(ULTRA)FILTRATUL GLOMERULAR

Lichidul trecut prin membrana ultrafiltrantă glomerulară renală se numeşte *filtrat* sau *ultrafiltrat glomerular*. Compoziţia chimică a ultrafiltratului glomerular este asemănătoare plasmei sanguine, excepţie făcând proteinele cu greutate moleculară mare. Proteinele cu greutate moleculară până la 7 kD sunt filtrate liber. Pe măsură ce greutatea moleculară a proteinelor creşte peste 7 kD, filtrarea scade progresiv, încetând total la greutăţi moleculare de peste 70 kD. Albuminele plasmatice, proteine cu greutate moleculară de 66 kD, sunt filtrate foarte puţin, apărând în ultrafiltrat doar în procent de circa 0,02% din concentraţia plasmatică. Datorită concentraţiei scăzute în proteine, presiunea oncotică a ultrafiltratului este mult mai redusă decât cea a plasmei.

MĂSURAREA RATEI DE FILTRARE GLOMERULARĂ. COEFICIENTUL DE *CLEARANCE*

Atât experimental cât şi clinic, rata filtrării glomerulare este un important parametru al funcţiei renale. Determinarea ratei de filtrare glomerulară se bazează pe conceptul de *clearance*, care este rata cu care plasma este purificată de o anumită substanţă. Relaţia matematică a determinării coeficientului de *clearance* al unei substanţe X este următoarea:

$$Cx = \frac{Ux \times \dot{V}}{Px} \qquad (8.5)$$

Scanned with OKEN Scanner

unde:

Cx este volumul de plasmă purificat de substanţa X , în mL/min;

Ux este concentraţia medie a substanţei X în urina recoltată pe o perioadă determinată de timp;

$\dot{V}$ este debitul urinar în mL/min;

Px este concentraţia medie plasmatică a substanţei X.

Rata totală de clearance a unei substanţe este suma ratei de filtrare şi a celei de secreţie minus rata de reabsorbţie a substanţei. Pentru determinarea cu acurateţe a ratei de filtrare renală trebuie utilizată o substanţă care să fie filtrată liber prin glomerul, dar să nu fie excretată sau reabsorbită prin peretele tubului. O astfel de substanţă este **inulina**, un polizaharid vegetal. Datorită acestor calităţi şi datorită faptului că nu este sintetizată sau descompusă în organism, inulina este utilizată în determinarea coeficientului de *clearance*. După inocularea intravenoasă, rata scăderii concentraţiei inulinei în sânge este strict dependentă de rata filtrării glomerulare. Astfel, rata filtrării glomerulare poate fi exprimată matematic prin ecuaţia de *clearance* pentru inulină:

$$RFG = Cin = \frac{Uin \times \dot{V}}{Pin} \qquad (8.6)$$

unde:

RFG este rata filtrării glomerulare în mL/min;

Cin este rata de *clearance* renal al inulinei în mL/min;

Uin este concentraţia inulinei în proba de urină colectată pe perioada de timp T

$\dot{V}$ este debitul urinar ;

Pin este concentraţia medie plasmatică a inulinei în timpul T.

Deşi metoda standard de determinare a ratei de filtrare glomerulară este cea a determinării ratei de clearance pentru inulină, în clinică, cea mai larg utilizată metodă de determinare a filtrării glomerulare este *clearance*-ul de **creatinină endogenă**. Creatinina este un produs biologic al metabolismului muscular pe care rinichii îl filtrează liber prin glomerul şi care nu mai este reabsorbit prin epiteliul tubular. În schimb, aproximativ 10% din creatinina excretată provine din secreţia tubulară. În funcţie de acurateţea metodei de dozare a creatininei, testul de *clearance* al creatininei endogene reprezintă doar o determinare aproximativă a ratei de filtrare glomerulară. Practic, determinarea *clearance*-lui de creatinină endogenă implică colectarea urinei produse de animal pe o perioadă de timp T, de regulă de peste 24 de ore, şi determinarea concentraţiei creatininei în urina colectată. Concentraţia medie a creatininei din plasmă este reprezentată de media concentraţiilor la începutul şi la sfârşitul determinărilor sau de concentraţia la mijlocul perioadei de determinare. Valorile sunt introduse în ecuaţia 8.4 de calcul al *clearance*-lui, care devine:

$$Ccr = \frac{Ucr \times \dot{V}}{Pcr} \qquad (8.7)$$

unde:

Ccr = rata de *clearance* renal al creatininei;

Ucr = concentraţia creatininei în proba de urină colectată pe perioada de timp T

$\dot{V}$ = volumul de urină colectat;

Pcr = concentraţia medie plasmatică a creatininei pe perioada de timp T.

În medicina veterinară, rata de filtrare glomerulară se exprimă mai corect la greutatea corporală sau la suprafaţa corporală, adică mL/min/kg sau mL/min/m^2, datorită marilor variaţii în funcţie de specie.

FACTORI INTRINSECI ŞI FACTORI SISTEMICI CU ROL DE MODERATORI AI RATEI DE FILTRARE GLOMERULARĂ

Rinichii au capacitatea de a menţine rata de filtrare glomerulară la nivel constant în ciuda schimbărilor de presiune sanguină sistemică şi de debit sanguin renal. Rata de filtrare glomerulară este menţinută în limite fiziologice prin reglarea renală a presiunii sistemice sanguine şi a volumului intravascular pe de o parte, şi prin controlul intrinsec al debitului sanguin renal, al presiunii capilare glomerulare şi al coeficientului de

Scanned with OKEN Scanner

ultrafiltrare, pe de altă aprte. Controlul renal al presiunii sistemice sanguine şi al volemiei este exercitat prin intermediul *sistemului renină-angiotensină-aldosteron*. Controlul intrinsec asupra perfuziei capilare glomerulare este mediat de sistemele care controlează rezistenţa la curgere în arteriolele aferentă şi eferentă. Există două sisteme autoreglatoare intrinseci: *reflexul miogenic* şi *feedback-ul tubulo-glomerular*.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron

Aceste mecanism de control extrinsec al debitului sanguin glomerular şi al ratei de filtrare glomerulară este prezentat în Capitolul *Sistemul endocrin*, subcapitolul *Funcţia endocrină a rinichiului*.

Reflexul miogenic şi *feedback*-ul tubulo-glomerular

Atât reflexul miogenic cât şi *feedback*-ul tubulo-glomerular reprezintă mecanisme intrinseci, de autoreglare, a debitului sanguin glomerular şi a ratei de filtrare glomerulară. *Reflexul miogenic* constă în contracţia musculaturii arteriolelor glomerulare ca răspuns la creşterea tensiunii peretelui acestora. Creşterea presiunii sanguine determină întinderea pereţilor arteriolari renali. Ca răspuns, musculatura arteriolară se contractă ducând la creşterea rezistenţei arteriolare, minimalizând astfel efectele creşterii debitului sanguin renal şi ale creşterii presiunii de filtrare glomerulară. Invers, scăderea presiunii de perfuzie renală duce la relaxarea musculaturii arteriolare, scăzând rezistenţa periferică, minimalizând astfel efectele scăderii debitului sanguin renal şi ale scăderii presiunii de perfuzie renală. Deşi la baza producerii acestui reflex stă producerea de mediatori chimici, reflexul este independent de inervaţia renală sau agenţi vasoactivi renali.

Cel de-al doilea mecanism intrinsec de control al ratei de filtrare glomerulară, *feedback*-ul *tubulo-glomerular*, porneşte de la faptul că o creştere a presiunii de perfuzie renală determină o creştere a ratei de filtrare glomerulară. Aceasta din urmă duce la creşterea debitului de fluid în tubulul distal. Celulele *maculei densa* recepţionează această creştere de debit tubular, probabil pe seama modificărilor de concentraţie ale sodiului, şi reacţionează prin sinteza unei substanţe vasoconstrictoare (foarte probabil *adenozina*). Substanţa vasoconstrictoare are acţiune locală, crescând rezistenţa vasculară arteriolară. Scăderea presiunii de perfuzie renală asociată cu scăderea ratei de filtrare glomerulară au efecte opuse.

Factori sistemici de reglare a ratei de filtrare glomerulară

Factori nervoşi

Sistemul simpatic inervează arteriola aferentă, arteriola eferentă şi, parţial, tubulii uriniferi. Stimularea simpaticului determină vasoconstricţie atât în arteriola aferentă cât şi în arteriola eferentă. Consecutiv are loc creşterea rezistenţei vasculare în ambele arteriole. Astfel, efectul asupra presiunii hidrostatice glomerulare şi asupra ratei de filtrare glomerulară sunt reduse comparativ cu efectele asupra presiunii sistemice şi, respectiv, asupra debitului sanguin renal. În general, simpaticul scade presiunea hidrostatică glomerulară şi reduce rata de filtrare glomerulară. În acest fel, principalul efect al simpaticului rămâne creşterea fracţiei filtrate şi a capacităţii de reabsorbţie tubulară.

Factori umorali

Debitul sanguin renal şi, consecutiv, rata de filtrare glomerulară sunt influenţate de o serie de substanţe vasoactive, dintre care mai importante sunt: hormonul antidiuretic, angiotensina II, catecolaminele şi prostaglandinele.

Hormonul antidiuretic determină vasoconstricţie, stimulează reabsorbţia renală a apei şi creşte volumul sanguin.

Angiotensina II are efecte vasoconstrictoare şi stimuleată secreţia de aldosteron.

Catecolaminele circulante pot determina vasoconstricţie.

Prostaglandinele PGE_2 şi PGI_2 sunt vasodilatatoare ce acţionează asupra arteriolelor aferente. Ele sunt produse în rinichi şi au acţiune directă asupra musculaturii netede arteriolare. Sinteza şi eliberarea lor sunt stimulate de simpatic şi de angiotensina II. Rolul fiziologic al acestor prostaglandine în reglarea debitului sanguin renal este încă insuficient cunoscut. Ele ar modula efectele unor substanţe vasoconstrictoare, în principal ale angiotensinei II, reducând astfel pericolul unei ischiemii renale exagerate.

Scanned with OKEN Scanner

Substanţele vasoconstrictoare determină şi contracţia celulelor mesangiale din glomerul, ceea ce reduce suprafaţa de filtrare. Deoarece coeficientul de filtrare este produsul dintre suprafaţa de filtrare şi permeabilitatea pentru apă, contracţia celulelor mesangiale determină reducerea coeficientului de filtrare care la rândul lui reduce rata filtrării glomerulare.

Glucocorticoizii şi progesteronul influenţează rata de filtrare glomerulară prin creşterea volumului sanguin.

REABSORBŢIA ŞI SECREŢIA TUBULARĂ

Reabsorbţia tubulară renală este procesul de trecere a diferitelor substanţe din fluidul tubular înapoi în sânge. Reabsorbţia ultrafiltratului de către tubulul nefronului este de importanţă vitală pentru organism. Pentru a demonstra importanţa reabsorbţiei tubulare să reconsiderăm cazul câinelui în greutate de 10 kg care produce zilnic 53,3 L de filtrat glomerular. Acest filtrat glomerular are aproximativ aceeaşi concentraţie de săruri şi glucoză ca şi plasma sanguină, ceea ce reprezintă aproximativ 500 g de substanţă dizolvată. În absenţa reabsorbţiei tubulare, pentru menţinerea echilibrului hidromineral în acest interval de timp, câinele ar trebui să bea peste 53 L de apă şi să ingere peste 450 g de săruri. Tubulul nefronal recuperează, însă, eficient sărurile, glucoza şi celelalte componente utile organismului aflate în ultrafiltrat prin procesul de rabsorbţie tubulară.

Rata reabsorbţiei şi secreţiei substanţelor filtrate variază pe diferite segmente tubulare. În general, tubulul proximal este responsabil de reabsorbţia unui procent mai mare de ultrafiltrat decât celelalte segmente. Cel puţin 60% din substanţele filtrate sunt reabsorbite în tubulul proximal.

EVALUAREA FUNCŢIEI TUBULARE RENALE

Funcţia tubulară renală poate fi evaluată prin determinarea ratelor de excreţie şi reabsorbţie fracţională ale diferitelor substanţe din ultrafiltratul glomerular.

Rata de excreţie fracţională este procentul din substanţa plasmatică excretată în final prin urină. Aceasta este rezultatul net al reabsorbţiei şi secreţiei tubulare a substanţei filtrate. Matematic, rata de excreţie fracţională se calculează prin raportarea concentraţiei urinare a substanţei X la concentraţia sa plasmatică şi împărţirea acestui raport la raportul dintre concentraţia urinară şi cea plasmatică a unei substanţe de referinţă, pentru a elimina efectul reabsorbţiei apei asupra concentraţiei urinare a substanţei X. Experimental poate fi utilizată concentraţia urinară şi cea plasmatică a inulinei în condiţiile unei infuzii constante. Mai practică, însă, este folosirea creatininei ca substanţă de referinţă. Astfel, rata de excreţie fracţională a substanţei X (EFx) este determinată pe baza următoarei ecuaţii:

$$EFx = \frac{\frac{Ux}{Px}}{\frac{Ucr}{Pcr}} = \frac{Ux}{Px} \times \frac{Pcr}{Ucr} \qquad (8.8)$$

unde: Ux şi Px reprezintă concentraţiile urinară şi, respectiv, plasmatică ale substanţei X, iar Ucr şi Pcr reprezintă concentraţiile urinară şi, respectiv, plasmatică ale creatininei.

Prin multiplicarea lui FEx cu 100, rata excreţiei fracţionale poate fi exprimată ca procent de substanţă filtrată care a fost excretată.

Rata de reabsorbţie fracţională a unei substanţe X (RFx) reprezintă proporţia de substanţă filtrată X care este reabsorbită de către tubul. RFx este determinată matematic pe baza următoarei ecuaţii:

$$RF_x = 1 - EF_x \qquad (8.9)$$

Scanned with OKEN Scanner

CĂILE DE REABSORBȚIE PRIN TUBULUL NEFRONAL

Poziția anatomică a tubulului nefronal și relațiile sale cu capilarele peritubulare fac posibilă mișcarea componentelor fluidului pe două căi: pe *cale transcelulară* și pe *cale paracelulară*.

Substanțele transportate pe cale transcelulară sunt preluate de către celulă prin diferite mecanisme și descărcate în lichidul interstițial.

Calea paracelulară presupune traversarea de către substanțele reabsorbite a zonulelor *occludens*, structuri cu permeabilitate ridicată care leagă celulele epiteliale tubulare una de cealaltă și separă domeniul membranar apical de cel bazolateral. Substanțele reabsorbite pe cale paracelulară trec din fluidul tubular în spațiul intercelular lateral prin difuziune. Lichidul din spațiul intercelular lateral comunică liber cu lichidul interstițial, de unde este preluat de capilarele peritubulare. Mișcarea apei și a substanțelor solvite din lichidul interstițial în sânge este favorizată de poziția capilarelor peritubulare și de forțele lui Starling. Capilarele peritubulare își au originea în arteriola glomerulară eferentă; ele se ramifică și înconjoară strâns tubulul proximal. Plasma care părăsește glomerulul prezintă o presiune oncotică ridicată datorită filtrării selective a apei și sărurilor și datorită reținerii proteinelor în lumenul capilar. Datorită rezistenței scăzute create de capilarul peritubular, presiunea hidrostatică a sângelui din acesta este redusă. Aceste două situații, presiunea oncotică ridicată a plasmei capilarelor peritubulare și presiunea hidrostatică scăzută a plasmei capilarelor peritubulare favorizează trecerea fluidului și a solviților interstițiali în sânge.

MECANISME DE TRANSPORT TRANSMEMBRANAR TUBULAR

Mecanismele de transport transmembranar aferente proceselor de reabsorbție tubulară pot fi sistematizate în mecanisme de *transport pasiv* și mecanisme de *transport activ*. Transportul pasiv este reprezentat de *difuziunea simplă* și *difuziunea facilitată*. Transportul activ este reprezentat de *transportul activ primar* și *transportul activ secundar* cu două variante: *co-transportul* (simportul) și *contra-transportul* (antiportul).

Difuziunea simplă este o formă de transport transmembranar pasiv a substanțelor în direcția gradientului lor chimic în cazul moleculelor neutre, sau electric în cazul ionilor. Difuziunea simplă poate avea loc bidirecțional. Moleculele liposolubile difuzează direct prin membrana celulară. Moleculele hidrosolubile difuzează prin spațiile intercelulare și prin porii transmembranari. Rata de difuziune a unei substanțe poate fi calculată conform legii lui Fick.

Difuziunea facilitată: forța și direcția de transport în cazul difuziunii facilitate sunt determinate tot de gradientul de concentrație, ca și în cazul difuziunii simple. Spre deosebire de difuziunea simplă, însă, difuziunea facilitată este mediată de molecule transportoare (*carrier*). *Carrier*-ul este o moleculă membranară cu afinitate pentru una sau mai multe molecule solvite. Mecanismul difuziunii facilitate presupune parcurgerea următoarelor etape: 1) combinarea *carrier*-ului cu molecula ce urmează a fi transportată, fie din mediul extracelular spre mediul intracelular, fie invers; 2) modificarea conformațională a moleculei *carrier* cu orientarea situsului combinat către fața opusă a membranei celulare; 3) eliberarea moleculei transportate; 4) revenirea moleculei *carrier* la conformația inițială. Molecula *carrier* se combină preferențial cu moleculele aflate în concentrație mai ridicată. Astfel, difuziunea facilitată este, ca și difuziunea simplă o formă de transport în direcția gradientului de concentrație.

Deoarece capacitatea de transport a *carrier*-ului este limitată, rata de difuziune nu crește proporțional cu diferența de concentrație, ci devine constantă când toate situsurile de transport ale *carrier*-ului sunt ocupate. În plus, spre deosebire de difuziunea simplă, difuziunea facilitată prezintă fenomenul de competiție: o moleculă cu structură asemănătoare poate ocupa același situs, diminuând capacitatea de transport a altei molecule.

Difuziunea neionică este o formă de transport pentru substanțe care nu pot traversa membrana celulară sub formă ionizată. În acest caz, membrana celulară este permeabilă pentru forma neutră a substanței respective, dar impermeabilă pentru forma ionizată. Un exemplu de transport ne-ionic este cel al HCO_3^-: ionul bicarbonat se combină cu H^+ formând H_2CO_3 care se descompune în CO_2 și H_2O. Plasmalema celulelor renale tubulare este permeabilă pentru CO_2.

Osmoza este procesul de difuziune al moleculelor de solvent, apa, respectiv. Sensul de deplasare al apei este în direcția opusă gradientului de concentrație al solviților. Presiunea de deplasare a apei reprezintă presiunea osmotică. Osmoza este singurul mecanism de transport al apei prin epiteliul tubulului nefornal. 1 mmol de glucoză generează o presiune osmotică de 1 mosmol în timp ce o concentrație de 0,15 mmoli de glucoză exercită o presiune de 0,3 mosmoli.

Scanned with OKEN Scanner

Transportul activ este un mecanism prin care se realizează mişcarea moleculelor împotriva gradientului lor de concentraţie. Această formă de transport necesită o proteină *carrier* şi se realizează cu consum de energie furnizată direct sau indirect de către ATP.

În *transportul activ primar*, o moleculă este transportată împotriva gradientului ei de concentraţie (fig. 8.6). Exemple de sisteme de transport activ primar sunt Na^+,K^+-ATPaza (sodiu-potasiu-adenozintrifosfataza), Ca^{2+}ATPaza şi H^+,K^+-ATPaza. În cazul Na^+,K^+-ATPazei, de exemplu, Na^+ pătrunde în celulă pasiv, în direcţia gradientului de concentraţie, din lichidul tubular în lichidul intracelular. Na^+,K^+-ATPaza, amplasată pe membrana bazolaterală, schimbă trei Na^+ intracelulari pentru doi K^+ interstiţiali. Na^+ pătruns prin membrana apicală difuzează spre membrana bazolaterală de unde este preluat de Na^+,K^+-ATPază care îl transportă în lichidul extracelular, unde concentraţia sa este mai mare decât în citosol. Transportul Na^+ prin membrana bazolaterală duce la scăderea concentraţiei lui intracelulare, făcând posibilă difuziunea simplă în continuare a altor Na^+. Transportul asimetric al celor doi ioni (trei Na^+ pentru doi K^+) duce la polarizarea celulei, astfel că faţa interioară a membranei celulare devine negativă faţă de cea exterioară. Gradientul electrochimic al Na^+ favorizează mişcarea Na^+ din fluidul tubular în interiorul celulei. Mişcarea Na^+ prin traversul membranei celulare apicale este facilitată de o varietate de transportori specifici localizaţi în membrană.

Transportul activ secundar implică legarea simultană a două molecule diferite de către proteina carrier. Ambele substanţe legate de acelaşi *carrier* urmează să fie transportate prin traversul membranei apicale. Principala diferenţă dintre transportul activ primar şi cel secundar este faptul că în cel de-al doilea caz o substanţă este transportată în direcţia gradientului ei de concentraţie, iar cealaltă substanţă este transportată împotriva gradientului ei de concentraţie. Astfel, energia stocată în gradientul electrochimic al unei substanţe este folosită pentru transportul activ al celeilalte substanţe. Sunt descrise două tipuri de mecanisme de transport activ secundar: co-transportul (simportul) şi contra-transportul (antiportul, fig. 8.7).

În cazul mecanismului de *co-transport*, moleculele transportate folosesc aceeaşi proteină carrier şi se deplasează în aceeaşi direcţie prin traversul membranei celulare tubulare. Printre substanţele care sunt preluate din tubulul proximal prin acest mecanism se numără *glucoza*, *aminoacizii*, *fosfaţii*, *sulfaţii* şi unii *anioni organici*. Preluarea activă a acestor substanţe prin membrana apicală duce la creşterea concentraţiei lor intracelulare,

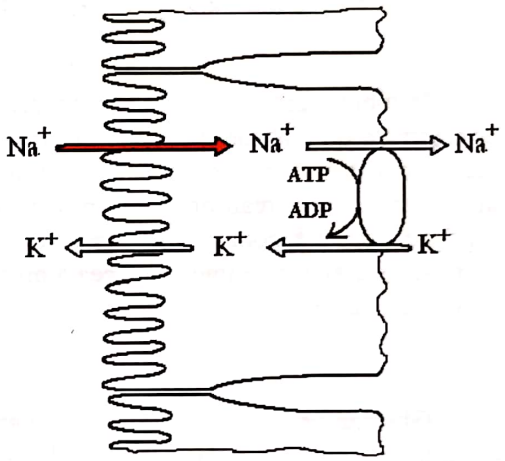


Figura 8.6. Reprezentarea schematică a mecanismului de transport activ primar al Na^+ de către celula tubulară renală: transportul activ al Na^+ prin membrana bazolaterală duce la scăderea concentraţiei sale intracelulare, făcând posibilă difuziunea simplă prin membrana apicală (original).

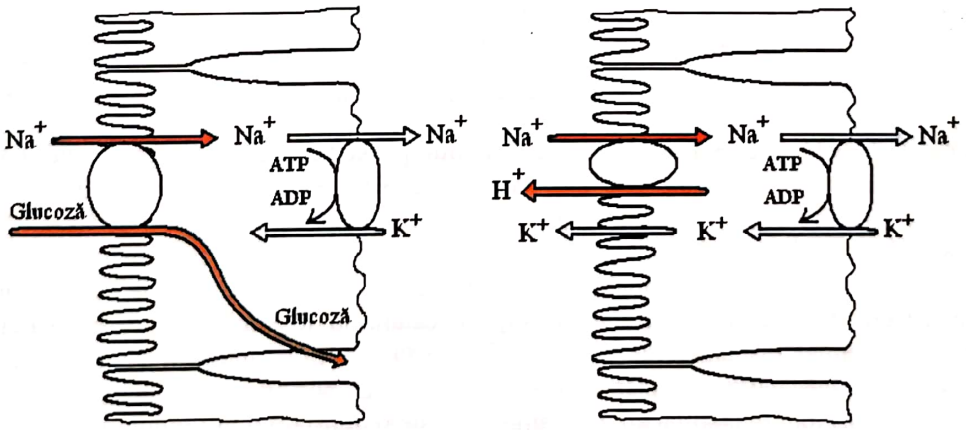


Figura 8.7. Reprezentarea schematică a celor două mecanisme de transport activ secundar: *stânga* – mecanismul de co-transport, prin care sunt reabsorbite glucoza şi aminoacizii în tubulul proximal. Se consideră că întregul transport este dirijat de reabsorbţia activă primară a sodiului de către Na^+,K^+- ATPaza localizată pe membrana bazolaterală.; *dreapta* – mecanismul de contra-transport (original).

Scanned with OKEN Scanner

ceea ce le permite difuziunea prin membrana bazolaterală în spaţiul intercelular bazolateral apoi în sânge. În acest mecanism, energia necesară transportului transmembranar apical al substanţelor amintite este asigurată de gradientul de concentraţie rezultat din transportul activ primar al sodiului prin membrana bazolaterală.

În mecanismul de *contra-transport*, cele două molecule transportate folosesc aceeaşi proteină carrier, dar se mişcă în direcţii opuse prin traversul membranei apicale. Ca exemple de sisteme antiportoare pot fi antiportul sodiu-hidrogen din tubulul proximal şi antiportorul hidrogen-potasiu din tubulul distal.

REABSORBŢIA SOLVIŢILOR ŞI A APEI PRIN SEGMENTELE TUBULARE NEFRONALE

Reabsorbţia Na^+

Na^+ este reabsorbit prin întregul evantai de mecanisme, de la difuziunea simplă la transportul activ primar. Circa 65% din sărurile filtrate (în principal Na^+ şi ionii asociaţi acestuia) sunt reabsorbite prin tubulul proximal. Un procent de 25% din Na^+ filtrat este reabsorbit prin ramura ascendentă a ansei Henle, 5% prin tubulul contort distal şi 4–5 % prin canalul colector. Reabsorbţia Na^+ prin canalul colector este controlată de sistemul renină-angiotensină-aldosteron (vezi *Sistemul edocrin*).

Reabsorbţia apei

În tubulul proximal, fluidul reabsorbit este isosmotic cu plasma: ca atare, reabsorbţia a 65% din săruri este urmată de reabsorbţia aceluiaşi procent din apa ultrafiltrată. În continuare, 10 % din apa filtrată este reabsorbită prin ramura descendentă subţire a ansei Henle, după care, procente variabile de la 0,5 la 25% din apa filtrată sunt reabsorbite prin canalul colector, în funcţie de starea de hidratare/deshidratare a organismului, sub control hormonal (vezi mai jos *Rolul rinichilor în balanţa apei*). De remarcat că direcţia de mişcare a apei este totdeauna cea a presiunii osmotice (şi a presiunii oncotice), apa urmând pasiv sărurile (şi proteinele).

Reabsorbţia glucozei

Glucoza este reabsorbită prin mecanismul de co-transport descris mai sus în procent de 100% prin tubulul proximal. În mod normal, glucoza nu apare în urină, iar clearance-ul ei renal este zero. Când concentraţia sanguină a glucozei depăşeşte rata reabsorbţiei sale (de 375 mg/min), o parte din glucoza din ultrafiltrat scapă reabsorbţiei în tubulul proximal (vezi mai jos *Pragul renal de reabsorbţie*). Glucoza scăpată reabsorbţiei în tubulul proximal nu se mai reabsoarbe în celelalte segmente ale nefronului şi se elimină prin urină. Fiind o substanţă activă osmotic, glucoza din urină antrenează o creştere a diurezei, efectul final fiind *glucozuria* şi *poliuria*. Tabloul patologic al acestor aspecte este cel al *diabetului zaharat* (*diabetus mellitus*). Mecanismul de transport al glucozei (transport activ secundar) nu are specificitate 100% pentru glucoză. Substanţe cu structură chimică similară glucozei, cum ar fi xiloza şi fructoza, pot intra în competiţie pentru site-urile proteinei carrier. Afinitatea *carrier*-ului pentru aceste substanţe este, însă, redusă.

Reabsorbţia bicarbonatului

Bicarbonatul (HCO_3^-) este reabsorbit prin tubulul proximal dirijat de gradientul chimic al Na^+, indirect, printr-un mecanism de contra-transport Na^+/H^+ (fig. 8.8). H^+ secretat se combină în lichidul tubular cu HCO_3^- filtrat formând acid carbonic (H_2CO_3), care disociază formând H_2O şi CO_2. Disocierea este catalizată de anhidraza carbonică din plasmalema apicală a celulelor tubului proximal. CO_2 difuzează pasiv (difuziune neionică) prin traversul plasmalemei apicale spre interiorul celulei unde se combină din nou cu H_2O formând H_2CO_3. Hidratarea intracelulară a CO_2 este catalizată de o anhidrază carbonică citoplasmatică. H_2CO_3 format intracelular disociază din nou în H^+ şi HCO_3^-. HCO_3^- intracelular traversează membrana bazolaterală printr-un mecanism cotransportor $Na^+/3\,HCO_3^-$ şi, posibil, printr-un mecanism HCO_3^-/Cl^- antiportor, ajunge în lichidul interstiţial apoi în sânge. H^+ este retransportat în fluidul tubular prin intermediul antiportorului Na^+/H^+, care închide ciclul. Prin acest mecanism, tubulul proximal reabsoarbe 80–90% din HCO_3^- filtrat. Date noi din literatura de specialitate arată că 10–15% din bicarbonatul filtrat este reabsorbit de ramura groasă a ansei Henle, probabil prin acelaşi mecanism ca şi în tubulul proximal.

Scanned with OKEN Scanner

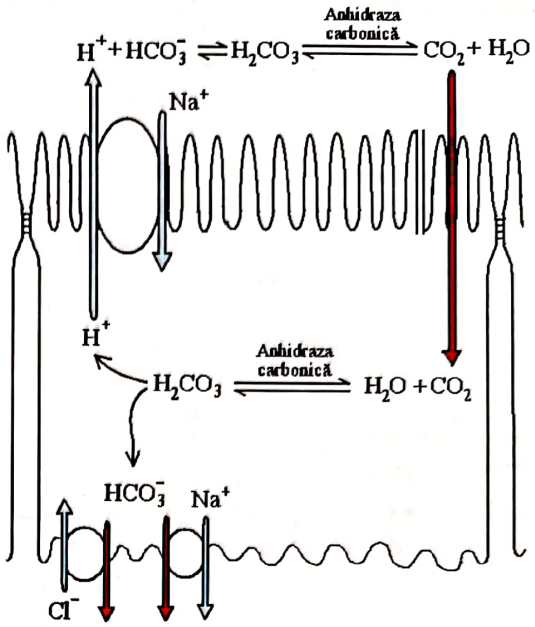


Figura 8.8. Reprezentarea schematică a reabsorbției HCO_3^- în tubulul proximal. Reabsorbția activă a Na^+ de către Na^+,K^+ ATPază dirijează secreția de H^+ prin intermediul unui antiportor Na^+/H^+ din membrana plasmatică apicală. În lumen, H^+ excretat și HCO_3^- filtrat formează H_2CO_3 care disociază rapid în H_2O și CO_2 sub influența anhidrazei carbonice din membrana apicală. CO_2 difuzează prin traversul membranei apicale în celulă unde o anhidrază carbonică din citoplasmă catalizează formarea intracelulară a H_2CO_3, care disociază în H^+ și HCO_3^-. H^+ este secretat în fluidul tubular, iar HCO_3^- este transportat în fluidul interstițial în cotransport cu Na^+ sau la schimb cu Cl^- (original),

Reabsorbția Cl^-

Cl^- este reabsorbit prin difuziune facilitată de pompa Na^+,K^+ATPazică. Pe măsură ce Na^+, HCO_3^-, glucoza, aminoacizii și alți solviți sunt selectiv absorbiți, iar apa este preluată împreună cu acești solviți, concentrația Cl^- în fluidul tubular crește, ducând la stabilirea unui mare gradient chimic pentru transportul Cl^- în direcția tubul-sânge. În plus, transportul selectiv al Na^+ îl depășește pe cel al HCO_3^- și al altor anioni, ducând la un transfer net de sarcini pozitive pe fața bazală a epiteliului. Aceasta crează un mic gradient electric pentru anioni în direcția sângelui. Astfel, stabilirea unui mare gradient chimic și a unui mic gradient electric favorizează reabsorbția Cl^-. Deoarece *zonula occludens* este foarte permeabilă pentru Cl^-, transferul pasiv al Cl^- din lumenul tubului în fluidul interstițial, în direcția gradientului chimic amintit, are loc în principal pe cale paracelulară.

Pe măsură ce filtratul glomerular străbate tubulul proximal, el este rapid eliberat de multe din substanțele necesare pentru reabsorbția Na^+ prin cotransport. În porțiunea terminală a tubului proximal, pompa Na^+, K^+ ATPazică continuă să transporte Na^+ din celulă în lichidul interstițial, dar predomină alte mecanisme de transport al Na^+ prin membrana apicală. Aceste mecanisme sunt transportul electrogenic activ și unele forme de transport electroneutru, în care este preluat Cl^- în celulă în cantitate echivalentă. În plus, în zona terminală a tubulului proximal, reabsorbția Na^+ se face și prin mecanism paracelular pasiv. Acest mecanism este posibil datorită unui mare gradient chimic al Cl^-, stabilit prin reabsorbția selectivă a altor solviți. Pe măsură ce Cl^- se mișcă pasiv, în direcția gradientului său chimic, de pe fața urinară pe cea sanguină a peretelui tubular proximal, atracția sa electrostatică asupra Na^+ determină transporul Na^+. Pasajul Cl^- în direcția gradientului său chimic anulează încărcătura electrică negativă a suprafeței luminale tubulare, ducând la stabilirea unei încărcături luminale pozitive care, de asemenea, favorizează transferul pasiv al Na^+ către fața sanguină a epiteliului tubular (Cunningham, 1992).

Reabsorbția K^+

K^+ este principalul cation al lichidului intracelular și principalul contributor la realizarea potențialului de membrană. Creșterea concentrației sale plasmatice peste limitele normale (5 mEq) are efecte negative asupra activității cordului. Aportul alimentar de K^+ se cifrează la 1–2 mEq/kg/zi, astfel că aceeași cantitate trebuie eliminată din corp pentru menținerea balanței acestui cation. Eliminarea surplusului de K^+ se realizează în principal prin urină și secundar prin transpirație și fecale. Reabsorbția și secreția K^+ se

Scanned with OKEN Scanner

realizează prin diferite segmente ale nefronului, iar rezultatul final este reabsorbția netă sau excreția netă, în funcție de concentrația sa plasmatică. Circa 50% din K^+ filtrat este reabsorbit de către tubulul proximal, indiferent de concentrația sa plasmatică (fig. 8.9). Mecanismul reabsorbției la acest nivel este difuziunea facilitată, ca și în cazul Cl^-. Difuziunea K^+ este facilitată de gradientul electric pozitiv al lumenului, creat de difuziunea Cl^-. Calea de difuziune este cea paracelulară. Ramura ascendentă groasă a ansei Henle reabsoarbe încă 40% din K^+ filtrat. Mecanismele reabsorbției la acest nivel sunt transportul activ secundar realizat de un Na^+,K^+, 2 Cl^- co-transportor și difuziunea paracelulară facilitată de gradientul electric luminal pozitiv. O parte din K^+ reabsorbit este redat circulației sistemice pe calea vaselor recta ascendente. O altă cantitate din K^+ reabsorbit este preluată de *vasa recta* descendente și de ramura subțire a ansei Henle și concentrată în medulară prin mecanismul de schimb în contracurent. Astfel, fluidul care ajunge la tubul contort distal conține sub 10% din K^+ filtrat.

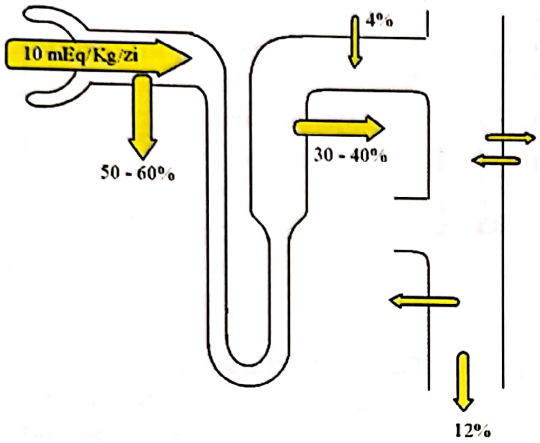


Figura 8.9. Schema repartizării procentuale a reabsorbției/ secreției K^+ pe segmentele tubulului nefronal (original).

Secreția de K^+ se realizează în tubulul contort distal și în tubulul conector.

În canalul colector cortical, K^+ este secretat sau reabsorbit de către celulele principale. În canalul colector medular K^+ este din nou reabsorbit. Reabsorbția sau secreția K^+ prin canalul colector este controlată de aldosteron (vezi *Sistemul endocrin*).

Alcaloza stimulează preluarea potasiului în celulele tubulului contort așa cum face și în celelalte celule din corp: prin activarea pompei Na^+,K^+-ATP-azice bazolaterale. Aceasta duce la creșterea concentrație intaracelulare a K^+ favorizându-i secreția. Alcaloza stimulează secreția de K^+ și prin permeabilizarea membranei luminale. Acidoza acută are efecte opuse, inducând retenția K^+. În schimb, acidoza cronică favorizează secreția K^+.

Reabsorbția Ca^{2+}

Repartizarea procentuală a reabsorbției Ca^{2+} pe segmentele tubulului nefronal este următoarea: aproximativ 60% din Ca^{2+} este reabsorbit de către tubulul proximal, circa 20% de către ramura ascendentă groasă a ansei Henle, 10–15% de către tubulul distal și 5% de către canalul colector (Ginsburg și Borke, 1996). Un procent de 1–3% din Ca^{2+} filtrat este eliminat prin urină.

Mecanismul de reabsorbție a Ca^{2+} în tubulul proximal este diferit de al celorlalte segmente nefronale. Reabsorbția Ca^{2+} în tubulul proximal este dependentă de Na^+: blocarea experimentală a reabsorbției Na^+ în tubulul proximal este urmată de blocarea reabsorbției Ca^{2+}. Invers, intensificarea reabsorbției Na^+ este urmată de creșterea reabsorbției Ca^{2+}. Mecanismul de transport al Ca^{2+} cuplat cu Na^+ este totuși insuficient cunoscut. Cea mai probabilă cale de transport al Ca^{2+} este cea paracelulară. Un alt mecanism posibil este cel al unui schimbător Na^+/Ca^{2+} în plasmalema apicală. Reabsorbția Ca^{2+} în tubulul distal este inhibată de acidoză, care determină hipercalciurie. Alcaloza are efect opus. Aceste efecte nu au fost observate în tubulul proximal, ceea ce ilustrează varietatea mecanismelor de reabsorbție tubulară a Ca^{2+}. Parathormonul stimulează reabsorbția renală a calciului acționând asupra ramurii ascendente groase a ansei Henle, asupra tubulului contort distal și asupra segmentului conector. Pentru detalii privind controlul hormonal al reabsorbției Ca^{2+}, vezi *Sistemul endocrin*.

Reabsorbția fosfaților este realizată în procent de circa 95% în tubulul proximal. Mecanismul este similar celui al reabsorbției glucozei: co-transport cu Na^+, co-transportorul fiind localizat în plasmalema luminală a celulelor epiteliale tubulare. Implicarea Na^+ face ca factorii care afectează reabsorbția Na^+ să influențeze și reabsorbția fosfaților.

Reabsorbția fosfaților se află sub control hormonal, în primul rând al hormonului paratiroidian (HPT). În plasmă, fosfații complexează Ca^{2+}, iar secreția HPT este controlată direct de concentrația plasmatică a Ca^{2+}. Concentrația plasmatică a Ca^{2+} scade, însă, pe măsura complexării cu cantități crescute de fosfați

Scanned with OKEN Scanner

plasmatici. HPT inhibă reabsorbția fosfaților, favorizând pierderea lor prin urină, scăderea fosfatemiei și scăderea posibilităților de complexare a Ca^{2+}. HPT stimulează în același timp reabsorbția renală a Ca^{2+}. O reabsorbție crescută împreună cu scăderea posibilităților de complexare duc la creșterea concentrației plasmatice a Ca^{2+}.

Reabsorbția Mg^{2+}

Circa 20% din Mg^{2+} filtrat este reabsorbit de către tubulul proximal printr-un mecanism probabil pasiv. Circa 65% din Mg^{2+} filtrat este reabsorbit de către ansa Henle printr-un mecanism activ incomplet cunoscut. Foarte probabil reabsorbția Mg^{2+} se face și printr-un mecanism de transport activ secundar reabsorbției NaCl. A fost constatată o competiție între reabsorbția Ca^{2+} și cea a Mg^{++} în ramura groasă a ansei Henle determinată de afinitatea pentru ambii ioni a transportorului. Din acest motiv, creșterea concentrației sanguine a unuia dintre acești ioni determină creșterea excreției amândurora.

Reabsorbția aminoacizilor

Aproape întreaga cantitate de aminoacizi filtrați este reabsorbită prin tubulul proximal: peste 500 mmoli/zi la o concentrație plasmatică de 3 mmoli și la o rată de filtrare glomerulară de 180 L/zi. Mecanismul reabsorbției este cel în co-transport cu sodiul. Sunt implicați cel puțin trei carriers: unul pentru aminoacizi acizi, altul pentru aminoacizi bazici și un al treilea pentru aminoacizi neutri.

Reabsorbția peptidelor și a proteinelor cu greutate moleculară mică

Se realizează în principal prin tubulul proximal. Mecanismele de reabsorbție sunt diferite. O parte din proteine sunt reabsorbite după hidrolizarea prealabilă a acestora la aminoacizii componenți. Hidroliza este realizată de către peptidaze din zona brush border a tubului proximal. Reabsorbția aminoacizilor rezultați se face prin mecanism de *co-transport cu* Na^+. Unele peptide mici sunt reabsorbite ca atare, în *co-transport* cu H^+, condus de gradientul protonic tubular fluid-sânge. Unele proteine cu greutate moleculară mică sunt reabsorbite prin endocitoză receptor-mediată. Astfel de proteine sunt insulina, glucagonul, hormonul paratiroidian și proteina Bence Jones. Proteinele reabsorbite ca atare sunt preluate de către lizozomi și hidrolizate până la aminoacizi care sunt trecuți în lichidul interstițial de unde sunt preluați de sânge.

PARTICULARITĂȚI ALE REABSORBȚIEI PRIN SEGMENTELE TUBULULUI DISTAL

Așa după cum s-a arătat, segmentele tubulului distal, reprezentate de ramura ascendentă groasă a ansei Henle și tubulul contort distal, completează reabsorbția Na^+, K^+, Cl^- și a cationilor bivalenți: Ca^{2+} și Mg^{2+}. Deși aceste segmente nu au capacitatea absorbtivă a tubulului proximal, în momentul în care fluidul tubular părăsește tubulul contort distal, peste 90% din sărurile filtrate sunt reabsorbite, iar osmolaritatea fluidului tubular este de circa 100 mosmoli/L, *mult sub cea a plasmei*. Reabsorția de săruri în segmentele tubulului distal este dirijată de pompa Na^+,K^+-ATP-azică din plasmalema bazolaterală, ca și în tubulul proximal.

În *ramura ascendentă groasă a ansei Henle*, pompa Na^+,K^+-ATP-azică din membrana bazolaterală transportă activ Na^+ din celulă în fluidul interstițial, creând un gradient chimic al Na^+ prin traversul membranei apicale. Acest gradient dirijează un Na^+,K^+,2 Cl^- – cotransportor din plasmalema apicală, astfel că acești ioni trec din fluidul tubular în celulă prin transport activ secundar (fig. 8.10). Cl^- difuzează în direcția gradientului chimic în lichidul interstițial. K^+ se deplasează rapid extracelular în direcția gradientului de concentrație prin canale de difuziune, nu doar prin traversul membranei bazolaterale, ci și prin traversul membranei apicale, înapoi în fluidul tubular. Ca rezultat al difuzării K^+ înapoi în fluidul tubular are loc o încărcare a interiorului celulei cu sarcini electrice negative (2 Cl^-, 1Na^+). Simultan, în fluidul tubular are loc o încărcare cu sarcină electrică pozitivă, ceea ce duce la crearea unui gradient electric lumen-sânge pentru cationi (Mg^{2+}, Ca^{2+}, Na^+, K^+), care apoi difuzează în lichidul interstițial pe cale paracelulară.

Inv. 147304

Scanned with OKEN Scanner

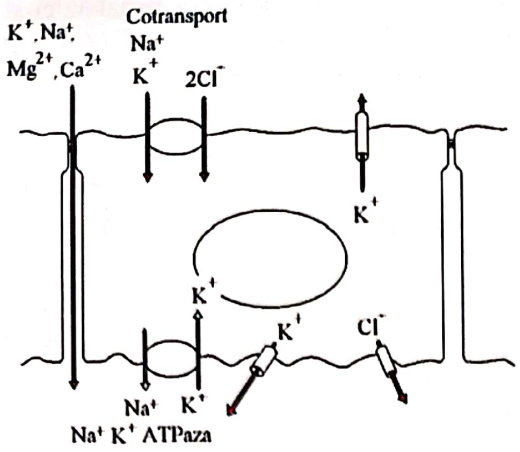


Figura 8.10. Reprezentarea schematică a funcţiilor de transport ale ramurii ascendente groase a ansei Henle. Na^+ este reabsorbit activ de către Na^+,K^+ ATPază. Na^+, K^+ şi Cl^- pătrund din fluidul luminal în celulă prin cotransport activ secundar. Cl^- difuzează în direcţia gradientului său de concentraţie prin traversul membranei bazolaterale prin canale de Cl^-. K^+ părăseşte celula prin canale apicale şi bazolaterale. K^+ difuzat extracelular creează un gradient lumen-sânge al cationilor, care determină reabsorbţia pasivă a Na^+, K^+, Ca^{2+} şi Mg^{2+} pe cale paracelulară (original).

Tubulul contort distal continuă reabsorbţia Na^+ din fluidul tubular prin activitatea aceleiaşi pompe Na^+,K^+-ATP-azice bazolaterale. Activitatea acestei pompe crează un gradient electric lumen-negativ, gradient care determină mişcarea Cl^- din fluidul tubular în lichidul interstiţial în direcţia gradientului electric. Atât ramura ascendentă groasă a ansei Henle cât şi tubulul contort distal sunt impermeabile pentru apă. Reabsorbţia sărurilor fără reabsorbţia concurentă a apei duce la hipotonizarea fluidului tubular, aceste segmente ale nefronului fiind numite din acest motiv **segmente diluatoare**. Diluarea fluidului tubular are loc indiferent de statusul volemic al animalului, deşi, la unele specii, hormonul antidiuretic, care este eliberat când volemia este scăzută, intensifică reabsorbţia de săruri din porţiunea groasă a ramurii ascendente, prin aceasta intensificând diluarea fluidului tubular. Diluarea fluidului tubular în aceste segmente este o componentă importantă a reglării volumului de fluid de către rinichi. Diluarea fluidului tubular permite rinichiului să excrete excesul de apă fără a elimina săruri, prevenind supraîncărcarea cu apă şi hipotonicitatea plasmei. Rolul ramurii ascendente groase şi al tubului contort distal în balanţa apei este discutat în subcapitolele următoare.

FUNCŢIA SECRETORIE A TUBULULUI PROXIMAL

O funcţie importantă a tubulului proximal este aceea de a prelua o mare varietate de ioni organici din sânge şi de a-i secreta în lichidul tubular. Din grupul acestor ioni organici fac parte produşi de catabolism endogen, toxine şi medicamente. Deoarece majoritatea acestor substanţe sunt legate de proteine în plasmă, ele nu sunt filtrate prin glomerul. Astfel, secreţia tubulară joacă un rol vital în clearance-ul acestora. Mecanismul exact prin care se realizează secreţia acestor substanţe este incomplet cunoscut, bazat în principal pe preluarea activă a substanţelor din sânge în celula epitelială tubulară urmată de difuziunea lor pasivă în lichidul tubular. Printre substanţele endogene secretate de tubulul proximal se numără sărurile biliare, oxalaţi, uraţi, creatinina, prostaglandinele şi hipuraţii. Para-aminohipuratul poate fi utilizat ca măsură a funcţiei tubulare. De asemenea, prin tubulul proximal sunt secretate unele antibiotice cum ar fi penicilina G, substanţe diuretice cum ar fi clorotiazida şi furosemidul, morfina şi derivaţii acesteia etc.

FUNCŢIILE DE REABSORBŢIE/SECREŢIE ALE CANALULUI COLECTOR

Canalul colector reabsoarbe NaCl şi secretă sau reabsoarbe K^+, în funcţie de cerinţele homeostaziei. În structura epiteliului canalelor colectoare intră două tipuri de celule: celule principale şi celule intercalate. Celulele principale sunt responsabile de reabsorbţia NaCl în canalul colector. Aceste celule prezintă o plasmalemă bazolaterală foarte faldurată ce conţine Na^+, K^+ATPază. Ca şi în alte segmente ale tubului nefronului, Na^+ este transportat activ din celulă în fluidul interstiţial, formându-se un gradient al Na^+ între fluidul tubular şi celula principală. Cl^- difuzează pasiv din lumen în sânge în direcţia gradientului electric

stabilit prin reabsorbţia Na^+. În acelaşi timp, K^+ este pompat activ din lichidul interstiţial în celulă, crescând concentraţia intracelulară de K^+ peste cea a fluidului interstiţial şi a fluidului tubular. Deoarece plasmalema apicală a celulelor principale este mai permeabilă pentru K^+ decât plasmalema bazolaterală, K^+ difuzează preferenţial prin traversul plasmalemei apicale, fiind astfel excretat. Canalul colector este, pe de altă parte, capabil să reabsoarbă K^+, celulele intercalate părând a fi responsabile de această funcţie. Există dovezi recente privitoare la transportul activ al K^+ prin traversul plasmalemei apicale a celulelor intercalate, printr-un mecanism H^+, K^+-ATP-ază antiportor similar cu cel din celulele parietale ale stomacului. Acest mecanism antiportor are rol şi în acidifierea urinei şi va fi discutat în subcapitolele următoare (Cunnigham, 1992).

Tubulul distal şi canalul colector răspund la acţiunea factorilor *hormonali* privitoare la modificarea excreţiei de săruri în funcţie de necesităţile organismului. În tubulul proximal, reabsorbţia se face indiferent de starea fiziologică a organismului. În schimb, tubulul distal şi canalul colector controlează rata absorbţiei electroliţilor şi apei în funcţie de cerinţele menţinerii *homeostaziei* organismului.

PRAGUL RENAL DE REABSORBŢIE AL SUBSTANŢELOR DIN FLUIDUL TUBULAR

Aşa după cum a fost prezentat deja, reabsorbţia tubulară este inegală pentru diferitele substanţe din fluidul tubular. Mecanismele de reabsorbţie sunt în mare parte active, se realizează cu consum de energie şi sunt diferite pentru marea varietate de substanţe din fluidul tubular. Pe de altă parte, capacitatea de reabsorbţie a epiteliului tubular este limitată: concentraţia unei anumite substanţe în fluidul tubular poate depăşi această capacitate de reabsorbţie şi substanţa respectivă să rămână, în parte, în urina finală (fig. 8.11). Unele substanţe sunt reabsorbite în totalitate din fluidul tubular, apărând în urina finală numai dacă concentraţia lor în fluidul tubular depăşeşte o anumită valoare. Substanţele care sunt reabsorbite în totalitate apărând în urina finală numai dacă depăşesc o anumită concentraţie în sânge şi în filtratul glomerular se numesc *substanţe cu prag renal*. Depăşirea pragului renal de către o anumită substanţă din fluidul tubular semnifică o creştere a concentraţiei substanţei respective peste capacitatea de reabsorbţie a tubulului nefronului. De regulă, substanţe cu *prag renal ridicat* sunt cele utile organismului, ele reabsorbindu-se prin transport activ, de exemplu, glucoza. Astfel, glucoza se elimină în urina finală când concentraţia ei în sânge (şi implicit în filtratul glomerular) depăşeşte 1,5–2 g/L, în funcţie de specie, rata de reabsorbţie a glucozei fiind de circa 370 mg/min la un organism de 70 kg. NaCl apare în urina finală când concentraţia sa în fluidul tubular depăşeşte 6 g/L (întrucât concentraţia NaCl în sânge este de 9 g/L, NaCl apare permanent în urină). Alte substanţe, cum este cazul produşilor de catabolism, apar în urina finală când concentraţia lor în fluidul tubular depăşeşte valori relativ mici. Produşii de catabolism sunt substanţe cu *prag renal scăzut*: ureea, acidul uric etc. În sfârşit, există substanţe care apar în urina finală indiferent de concentraţia lor în ultrafiltrat. Acestea sunt substanţe *fără prag renal de reabsorbţie*, de exemplu, inulina, creatinina şi acidul *p*-aminohipuric).

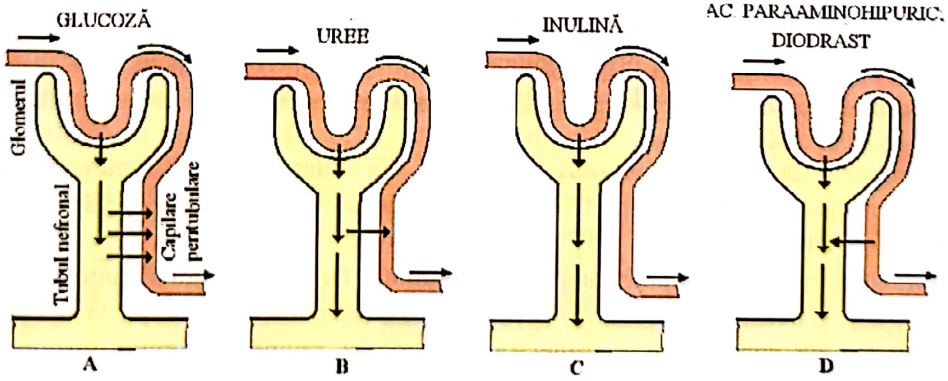


Figura 8.11. Particularităţi privind reabsorbţia/excreţia renală a unor substanţe. A – Glucoza filtrată este reabsorbită în totalitate ; B – ureea filtrată este parţial reabsorbită ; C – inulina este filtrată şi eliminată fără a fi secretată sau reabsorbită ; D – acidul paraaminohipuric şi diodrastul ajung în ultrafiltratul glomerular prin filtrare glomerulară şi secreţie tubulară (după E. Kolb, *Physiologie des animaux domestiques*, Vigor Frères Editeurs,1965, modificat).

Scanned with OKEN Scanner

ROLUL RINICHILOR ÎN BALANȚA HIDROMINERALĂ

Una dintre cele mai importante funcții ale rinichiului este menținerea în limite normale a conținutului în apă al corpului și a presiunii osmotice a plasmei. Rinichii au rol atât în reabsorbția apei din filtratul glomerular cât și în excreția surplusului de apă. În condiții normale, 99% din acest filtrat este reabsorbit. La un câine de 10 kg care produce 53,3 L de filtrat glomerular zilnic, doar 0,20–0,25 L este eliminat sub formă de urină. În perioadele de însetare, un câine poate produce urină cu o presiune osmotică de șapte – opt ori mai mare decât a plasmei, respectiv de peste 2 000 mosmoli. În condiții de hidratare, același câine excretă urină cu osmolaritate sub 100 mosmoli, aproximativ o treime din osmolaritatea plasmei (280–300 mosmoli).

ROLUL TUBULULUI PROXIMAL ÎN BALANȚA APEI

Așa cum a fost arătat anterior, tubulul proximal este responsabil de reabsorbția majorității ultrafiltratului. Solviții sunt recuperați în acest segment prin mecanisme active și mecanisme pasive. Reabsorbția acestor solviți diluează fluidul tubular, creând un mic gradient ce favorizează mișcarea apei în celule și în spațiile intercelulare. Deoarece zona marginii în perie a tubului proximal asigură o suprafață mare pentru reabsorbție, iar epiteliul este foarte permeabil pentru apă, micul gradient creat duce la mișcarea unui mare volum de apă din fluidul tubular în fluidul interstițial. Așa cum a fost prezentat, presiunea oncotică ridicată și presiunea hidrostatică scăzută a capilarelor peritubulare favorizează mișcarea apei și a solviților reabsorbiți din fluidul interstițial și reîntoarcerea rapidă a acestora în circulația sistemică. La un câine de 10 kg, în cursul unei zile sunt reabsorbiți între 32 și 37 litri de apă de către tubulul proximal. Deoarece apa este reabsorbită la o presiune osmotică asemănătoare cu a plasmei, diferența de osmolaritate a fluidului tubular între capsula Bowman și ramura descendentă subțire a ansei Henle este redusă.

ROLUL SISTEMULUI DE CONCENTRARE/DILUARE A URINEI ÎN BALANȚA APEI

Rinichiul de mamifer și-a perfecționat un ingenios sistem de excreție a urinei care poate fi concentrată sau diluată în funcție de circumstanțe. Acest sistem prezintă trei mari părți componente:

1. generarea interstițiului medular hipertonic, care permite formarea unei urine concentrate;
2. diluarea fluidului tubular de către ramura ascendentă groasă și tubulul contort distal, care permite formarea unei urine diluate;
3. variabilitatea permeabilității pentru apă a tubulului colector ca răspuns la acțiunea hormonului antidiuretic (ADH), care determină concentrația finală a urinei.

Sistemul permite intervenția în orice moment a oricăror factori cu rol în concentrarea sau diluarea urinei, astfel că rinichiul poate răspunde imediat prin modificarea corespunzătoare a osmolarității urinei și a excreției de apă.

Pentru formarea unei urine *concentrate* intervin doi dintre cei trei factori menționați anterior: interstițiul medular hipertonic, pe de o parte, și permeabilitatea *crescută* pentru apă a tubulului colector sub influența ADH, pe de altă parte.

Pentru formarea unei urine *diluate* intervin tot doi dintre factorii menționați anterior: diluarea fluidului tubular, pe de o parte, și permeabilitatea *scăzută* pentru apă a canalului colector, pe de altă parte.

În mecanismul de concentrare a urinei un rol crucial revine nefronilor juxtamedulari. Nefronii juxtamedulari au o ansă Henle lungă ce pătrunde până în profunzimea medularei interne. Ei sunt responsabili de capacitatea rinichiului de a concentra urina la o presiune osmotică mult peste osmolaritatea plasmei (vezi și tabelul 8.5).

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismele generării hipertonicității medulare renale: rolul ramurii ascendente groase a ansei Henle și al canalului colector

Ramura ascendentă groasă a ansei Henle *reabsoarbe activ NaCl*, dar este *impermeabilă pentru apă*, contribuind astfel la *creșterea* osmolarității interstițiului medular. Canalul colector al medularei interne de asemenea reabsoarbe activ NaCl, dar el contribuie la creșterea osmolarității interstițiului medular în mod deosebit prin reabsorbția ureei (fig. 8.12). Canalele colectoare din corticală și din medulara externă sunt impermeabile pentru uree, în timp ce porțiunea terminală a canalelor colectoare din medulara internă este foarte permeabilă pentru uree. Permeabilitatea pentru uree a canalului colector din medulara internă este stimulată de către ADH. Această permeabilitate pentru uree este mediată probabil de stimularea activității adenilat ciclazei. Astfel, ureea este conservată în fluidul tubular până la sosirea în canalele colectoare ale medularei interne. Când condițiile cer conservarea apei (creșterea concentrației urinei), reabsorbția ureei este intensificată. Deoarece ramura ascendentă subțire a ansei Henle este permeabilă pentru uree, în timp ce segmentele situate între ramura ascendentă subțire și canalul colector din medulara internă sunt impermeabile, ureea reabsorbită din canalul colector al medularei interne este reciclată în ramura subțire a ansei Henle. Sistemul de reciclare a ureei contribuie creșterea hipertonicității medulare și la eficientizarea mecanismului de concentrare a urinei.

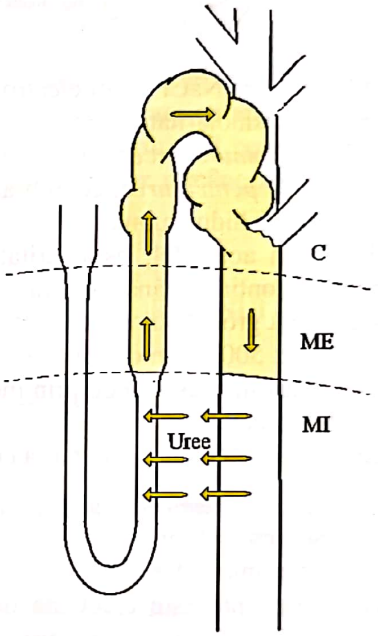


Figura 8.12. Schema reciclării ureei în ansa Henle, tubulul distal și canalul colector. Ureea difuzează în direcția gradientului de concentrație în fluidul tubular al ramurii subțiri ascendente, permeabilă pentru uree. Ramura ascendentă groasă, tubulul contort distal și canalele colectoare din corticală și medulara externă (zona haşurată) sunt impermeabile pentru uree. Aceasta face ca ureea să rămână în fluidul tubular în aceste segmente. Apoi, ureea ajunge în canalul colector din medulara internă, permeabil pentru uree, și difuzează în interstițiu. Hormonul antidiuretic crește permeabilitatea pentru uree a canalului colector din medulara internă, sporind astfel contribuția ureei la crearea hipertonicității interstițiale medulare (original):
C – corticală, ME – medulara externă, MI – medulara internă.

Mecanismele generării hipertonicității medulare renale: rolul curgerii în contracurent prin ramurile ansei Henle

Ramura subțire a ansei Henle a nefronilor juxtamedulari pătrunde adânc în medulara internă. Ramurile descendentă și cea ascendentă subțire sunt paralele și alăturate. Rezultatul acestui paralelism și al poziției adiacente este sensul opus de curgere a fluidului tubular în cele două ramuri ale ansei. Același aranjament îl prezintă și *vasa recta*. Acest aranjament de conducte paralele adiacente cu sens opus de curgere a lichidului împreună cu permeabilitatea diferențiată a celor două ramuri subțiri ale ansei (descendentă și ascendentă), permit conservarea sărurilor în zona respectivă fără consum ridicat de energie.

Contribuția ramurii subțiri a ansei Henle la reabsorbția apei și a solviților (fig. 8.13).

Lichidul tubular care intră în ramura subțire descendentă este aproape izoosmotic cu plasma, prezentând o osmolaritate mai scăzută decât a fluidului interstițial înconjurător. Fluidul tubular care pătrunde în ramura descendentă a ansei Henle venind din tubulul proximal are o osmolaritate de 300 mosmoli, din care 280 sunt datorați NaCl și unor electroliți minori, iar 20 mosmoli sunt datorați ureei. În acest fel se stabilește un gradient pentru apă și solviți între lichidul tubular și cel interstițial. Deoarece *ramura descendentă subțire este permeabilă pentru apă, dar nu și pentru săruri*, apa din tubul trece rapid în interstițiu, crescând osmolaritatea fluidului tubular.

Pe măsură ce ramura descendentă subțire permeabilă pentru apă ajunge în zone cu osmolaritate din ce în ce mai mare, fluidul tubular continuă să se echilibreze cu cel interstițial prin difuziunea apei în interstițiu, iar osmolaritatea fluidului tubular crește progresiv atingând maximul la baza ansei Henle: 1200 mosmoli

Scanned with OKEN Scanner

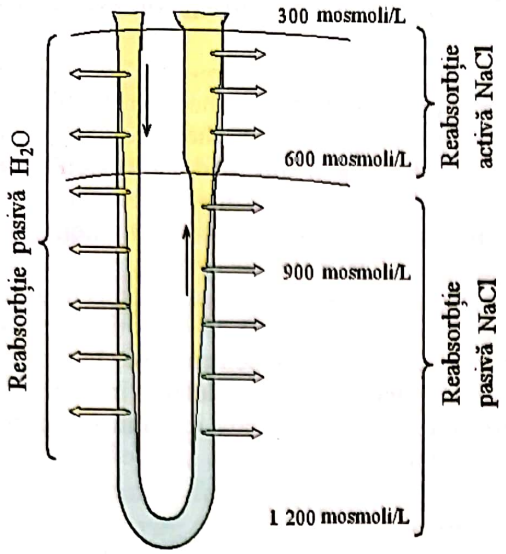


Figura 8.13. Rolul permeabilității selective a ansei Henle în reabsorbția apei și a NaCl. Ramura ascendentă groasă a ansei Henle reabsoarbe activ NaCl, dar este impermeabilă pentru H_2O. Ramura descendentă subțire este permeabilă pentru H_2O, dar impermeabilă pentru NaCl: echilibrul cu concentrația progresiv ridicată în săruri a interstițiului medular se realizează prin difuziunea H_2O din fluidul tubular în interstițiu. Ramura ascendentă subțire a ansei Henle este impermeabilă pentru apă, dar este permeabilă pentru NaCl. De aceea, pe măsură ce fluidul concentrat părăsește medulara, el se echilibrează cu osmolaritatea progresiv scăzută a interstițiului prin difuziunea pasivă a NaCl din fluidul tubular în interstițiu. Fluidul tubular se diluează progresiv până la ramura ascendentă groasă, unde transportul activ al NaCl îl diluează în continuare. Rezultatul este reabsorbția pasivă a apei și a sărurilor împreună cu generarea unui interstițiu medular hipertonic (original).

(1120 de către NaCl și alți electroliți, iar 80 de către uree). În acest punct, ramura subțire începe să urce prin zonele cu osmolaritate din ce în ce mai redusă, fluidul tubular continuând să se echilibreze cu cel interstițial. Deoarece *ramura ascendentă subțire este impermeabilă pentru apă, foarte permeabilă pentru NaCl și slab permeabilă pentru uree*, echilibrarea se produce nu prin trecerea apei spre fluidul tubular ci prin difuziunea NaCl din lichidul tubular în lichidul interstițial și prin difuziunea ureei din lichidul interstițial în lichidul tubular. În acest fel, osmolaritatea fluidului tubular scade, iar osmolaritatea fluidului interstițial crește. Procesul continuă până când ramura subțire ascendentă părăsește medulara internă și se continuă cu ramura ascendentă groasă. În punctul de tranziție către ramura ascendentă groasă, fluidul tubular este doar moderat hipertonic: 500 mosmoli, din care 400 datorați NaCl și 100 ureei.

Până în acest punct, prin mecanisme pasive, ramurile subțiri au reabsorbit atât apă cât și săruri (apa în ramura descendentă, iar sărurile în ramura ascendentă subțire). În același timp, curgerea în contracurent în aceste două segmente a ajutat la creșterea hipertonicității medularei.

Mecanismele generării hipertonicității medulare renale: rolul schimburilor în contracurent din vasa recta

Schimburile în contracurent din *vasa recta* duc la preluarea apei din interstițiul medular. Difuziunea apei din ramura descendentă a ansei Henle în interstițiu tinde să dilueze efectul sărurilor. Contracararea acestei tendințe este efectuată de *vasa recta* capabile să preia din interstițiu fluidul reabsorbit. Peretele acestor vase sanguine este permeabil pentru apă și săruri. Pe măsură ce vasele coboară în medulara internă, plasma se echilibrează cu fluidul interstițial. Osmolaritatea plasmei crește pe măsura apropierii de baza ansei Henle apoi scade pe măsura ascensiunii, prin difuziunea pasivă a apei și a sărurilor (fig. 8.14). În afară de schimbările de compoziție ale *vasei recta* determinate de echilibrarea osmotică cu fluidul interstițial, presiunea oncotică relativ ridicată a plasmei din *vasa recta* favorizează mișcarea apei spre lumenul capilar, NaCl urmând apa. În momentul în care plasma părăsește medulara, presiunea sa oncotică este scăzută, ceea ce duce la mișcarea netă a fluidului în plasmă. Astfel, *vasa recta* preia apa și solviții din lichidul interstițial prin sistemul de curgere în contracurent și presiunea oncotică inițial ridicată, menținând hipertonicitatea medulară.

MECANISMUL ELABORĂRII UNEI URINE DILUATE

Reabsorbția activă a NaCl în ramura ascendentă groasă și tubulul contort distal duce la diluarea fluidului tubular. Reamintim că aceste două segmente nefronale sunt impermeabile pentru apă. Presiunea osmotică a fluidului luminal care părăsește ramura ascendentă groasă a ansei Henle și pătrunde în tubulul distal este de circa 200 mosmoli (100 produși de NaCl și 100 de către uree). Prin reabsorbția în continuare a NaCl în tubulul distal, presiunea osmotică a lichidului tubular scade în continuare. Rezultatul este hipotonizarea fluidului tubular ajuns în sistemul canalelor colectoare, gradul de hipotonizare fiind în funcție

Scanned with OKEN Scanner

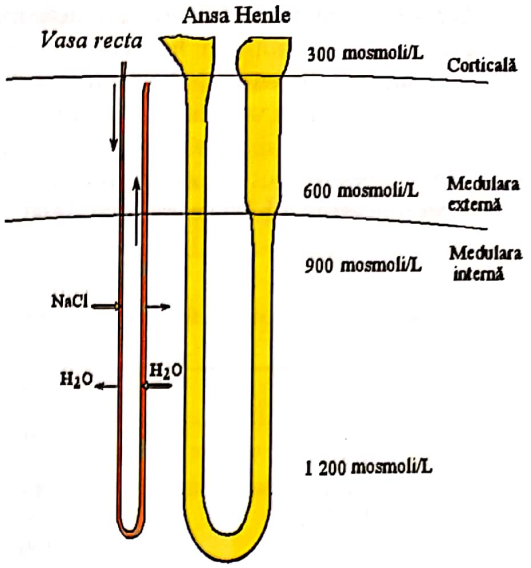


Figura 8.14. Schema preluării apei şi a sărurilor din interstiţiul medular de către *vasa recta*. Ambele ramuri, ascendentă şi descendentă, ale *vasei recta* sunt permeabile pentru apă şi săruri. Pe măsură ce sângele curge prin interstiţiul medular cu osmolaritate progresiv crescută apoi progresiv scăzută, echilibrarea cu osmolaritatea interstiţială se realizează prin difuziunea pasivă a sărurilor şi apei prin traversul peretelui capilar. Deşi presiunea oncotică ridicată a plasmei determină preluarea apei şi, astfel, a sărurilor, curgerea în contracurent previne disiparea gradientului de concentraţie medular. În schemă sunt înscrise principalele valori ale presiunii oncotice interstiţiale (original).

de starea fiziologică a animalului. Fluidul hipotonic ajuns în canalele colectoare este transportat prin medulara hipertonică spre orificiul de deschidere în bazinet. În condiţii de supraîncărcare cu apă a sângelui (hipervolemie), secreţia de ADH este absentă, iar canalul colector este relativ impermeabil pentru apă. În aceste condiţii, lichidul canalelor colectoare traversează medulara hiperosmotică, dar rămâne *hipotonic* şi este descărcat în bazinet ca *urină finală hipotonică*.

MECANISMUL ELABORĂRII UNEI URINE CONCENTRATE. ROLUL HORMONULUI ANTIDIURETIC

Principalul factor care determină eliminarea unei urine concentrate este ADH. Eliberarea ADH din hipofiza posterioară este influenţată de volumul sanguin şi de presiunea osmotică a sângelui. Scăderea volumului sanguin determină eliberarea de ADH în timp ce creşterea volumului sanguin determină inhibarea secreţiei de ADH. Efectul ADH este de a stimula permeabilitatea canalului colector. Hormonul antidiuretic este implicat şi în reglarea concentraţiei Na^+. Na^+ din fluidul extracelular realizează 90–95% din osmolaritatea extracelulară. Osmoreceptorii hipotalamici sunt în fond receptori pentru Na^+. În consecinţă, o concentraţie scăzută a Na^+ (osmolaritate redusă) determină inhibiţia secreţiei de ADH şi favorizează pierderea apei cu creşterea concentraţiei plasmatice a Na^+. Concentraţia crescută a Na^+ în fluidul extracelular (osmolaritate ridicată) stimulează eliberarea de ADH care determină reţinerea apei.

În nefron, ADH permeabilizează peretele canalelor colectoare, astfel ca apa din fluidul tubular diluat să treacă prin peretele canalului colector în interstiţiu hipertonic, în direcţia gradientului de concentraţie. Mecanismul prin care ADH creşte această permeabilitate este insuficient cunoscut. La extremitatea tubului distal, înainte de pătrunderea în canalul colector, osmolaritatea fluidului este de circa 150 mosmoli (50 şi 100). Pe măsură ce canalul colector permeabilizat străbate medulara internă pătrunzând în regiuni cu osmolaritate interstiţială progresiv crescută, fluidul tubular se echilibrează prin difuziunea apei în interstiţiu. La extremitatea corticală a canalului colector, osmolaritatea este de 300 mosmoli (125 şi 175), la extremitatea medularei externe este de 600 mosmoli (200 şi 400), iar înainte de vărsarea în bazinetul renal osmolaritatea fluidului tubular, devenit acum **urină finală**, este foarte ridicată, de 1 200 mosmoli (600 şi 600). La câine, presiunea osmotică a urinei ficale se apropie de 2 400 mosmoli, iar raportul osmotic urină:plasmă este de 8:1, respectiv urina este mai concentrată în săruri de opt ori mai mult decât plasma. La unele rozătoare de deşert, raportul osmotic urină:plasmă ajunge până la 16:1. Acest raport reprezintă o adaptare pentru minimalizarea pierderilor de apă. În tabelul 8.5 este prezentat comparativ procentul de nefroni cu ansă Henle lungă (nefroni juxtamedulari), grosimea medularei renale şi valoarea punctului maxim de îngheţ al urinei la câteva specii de animale şi la om. Se constată că grosimea medularei renale este un indicator mai bun al capacităţii de concentrare a urinei decât procentul nefronilor juxtamedulari. Judecând după valoarea punctului de îngheţ, şobolanul cangur prezintă cea mai mare capacitate de concentrare a urinei.

Scanned with OKEN Scanner

De asemenea, şi alţi factori, care determină scăderea presiunii sanguine, stimulează eliberarea de ADH. Dintre aceşti factori amintim: hipovolemia izoosmotică produsă de vomă, diaree sau hemoragii, vasodilataţia sistemică sau insuficienţa cardiacă. În aceste circumstanţe, scopul este reducerea osmolarităţii plasmei la normal sau restaurarea volumului sanguin normal.

Frigul inhibă eliberarea de ADH, ducând la creşterea volumului de urină şi a ingestiei de apă. Necesitatea ingestiei crescute de apă rezultă din senzaţia de sete determinată de pierderile de apă prin diureză.

Alcoolul etilic inhibă secreţia de ADH, favorizând deshidratarea.

Tabelul 8.5

Relaţia dintre procentul nefronilor juxtamedulari şi capacitatea de concentrare a urinei la diferite specii de mamifere (după W.O. Reece, 1996)

Specia	Procentul de nefroni juxtamedulari	Grosimea relativă a medularei renale[3]	Punctul minim de îngheţ al urinei (°C)
Castor	0	1,3	- 0,96
Porc	3	1,6	- 2,00
Om	14	3,0	- 2,60
Câine	100	4,3	- 4,85
Pisică	100	4,8	- 5,80
Şobolan	28	5,8	- 4,85
Şobolan cangur	27	8,5	- 10,4

ROLUL RINICHILOR ÎN MENŢINEREA ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

Valoarea aproximativă a pH-ului sângelui este de 7,4, fiind necesară menţinerea lui în limite foarte strânse pentru asigurarea desfăşurării normale a funcţiilor celulare. Sistemele implicate în menţinerea constantă a pH-ului sângelui sunt: sistemele tampon intra- şi extracelulare, sistemul respirator şi sistemul excretor. Primele două sunt responsabile de corectarea rapidă a modificărilor de pH în timp ce rinichii sunt responsabili de homeostazia acido-bazică de lungă durată. Ceea ce trebuie corectat în mod obişnuit prin mecanismele homeostatice acido-bazice este excesul de acid, sau ionii de hidrogen, din fluidele organismului. Acizii sunt apar constant în organism ca produşi biologici de anabolism şi catabolism. Producţia de acizi variază în funcţie de dietă, activitate fizică etc., motiv pentru care sistemele destinate pentru menţinerea homeostaziei acido-bazice trebuie să se adapteze la schimbările de încărcătură acidă. Mai rar, unele dereglări metabolice duc la formarea unui exces de baze, exces care, de asemenea, trebuie eliminat.

Dintre sistemele tampon intracelulare cu rol în corectarea excesului de acizi amintim: hemoglobina şi alte proteine, carbonaţii în oase, fosfaţii şi bicarbonatul, toate cu acţiune rapidă.

Sistemul respirator răspunde, de asemenea, rapid pentru menţinerea pH-ului sanguin în limite normale prin modificarea ratei de eliminare a CO_2, scăzând concentraţia acidului carbonic (H_2CO_3) din sânge şi, astfel, concentraţia H^+ (vezi *Sistemul respirator*, *Transportul sanguin al gazelor respiratorii*).

Rinichii constituie cea de-a treia cale de reglare a balanţei acido-bazice, fiind responsabili de excreţia majorităţii excesului de H^+. În timp ce pulmonii modifică pH-ul sanguin prin îndepărtarea CO_2, reducând astfel concentraţia H_2CO_3 (acid volatil), rinichii sunt capabili de excreţia unor *acizi nevolatili* prin secreţia tubulară de H^+. Cantităţi mari de H^+ pot fi îndepărtate din organism prin secreţie tubulară, în primul rând în tubulul proximal şi canalul colector.

TRANSPORTORI AI H^+ ÎN TUBULII RENALI

Excreţia acidă în tubulii renali este realizată prin secreţia de H^+ şi tamponarea fluidului tubular. Secreţia acidă renală este realizată prin activitatea unui evantai de enzime şi cotransportori care favorizează transportul H^+ din celula epitelială în fluidul tubular, în combinaţie cu sisteme tampon care previn creşterea

[3] Grosimea relativă a medularei = (grosimea medularei în mm × 10)/volumul rinichiului. Volumul rinichiului este calculat ca rădăcină cubică din produsul dimensiunilor acestuia. După Schmidt-Nielsen, B., şi O'Deill, R.: *Structure and concentrating mechanism in the mammalian kidney*. Am. J. Physiol., 200:1120, 1961.

Scanned with OKEN Scanner

exagerată a concentrației H^+ în fluidul tubular. Majoritatea transportului de H^+ prin traversul plasmalemei apicale a celulei tubulare renale este dirijat de către doi transportori, un *antiportor* Na^+/H^+ și o H^+ adenozintrifosfatază (*H^+ATP-ază*). Antiportorul Na^+/H^+ schimbă Na^+ intraluminal pentru H^+ intracelular și este dirijat de către gradientul lumen-sânge al Na^+, gradient asigurat de activitatea Na^+,K^+-ATPazei (transport activ secundar, figura 8.7, dreapta). Schimbul Na^+/H^+ este principala cale de secreție a H^+ prin tubulul proximal. H^+ATP-aza este o pompă protonică (transport activ) ce transportă numai H^+ intracelular prin traversul plasmalemei apicale, contribuind astfel la încărcarea cu ioni pozitivi a fluidului tubular. H^+ ATPaza este considerată responsabilă de majoritatea H^+ secretat de către celulele intercalate ale canalului colector.

SISTEMELE TAMPON DIN FLUIDUL TUBULAR

Sistemele tampon din fluidul tubular acceptă H^+ și minimalizează scăderea pH-ului fluidului tubular determinată de excreția rapidă a H^+ de către celulele epiteliale. Cele mai importante substanțe tampon sunt cele pe bază de HCO_3^-, fosfat și amoniac[4]. Mecanismele de acțiune ale acestor substanțe sunt ilustrate prin reacțiile:

$$H^+ + HCO_3^- \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H_2O + CO_2,$$

$$H^+ + HPO_4^{2-} \leftrightarrow H_2PO_4^-$$

$$H^+ + NH_3 \leftrightarrow NH_4^+$$

Bicarbonatul este cea mai importantă substanță tampon intraluminală în *tubulul proximal* din două motive. În primul rând datorită concentrației foarte ridicate a HCO_3^- în fluidul tubular. Deși cantități importante de HCO_3^- sunt reabsorbite în tubulul proximal, simultan este reabsorbită proporțional și apa, astfel încât concentrația HCO_3^- rămâne similară celei din filtratul glomerular. În al doilea rând, H_2CO_3 rezultat din neutralizarea HCO_3^- este repede descompus în CO_2 și H_2O, evitându-se acumularea formei acide. Componenta volatilă a acidului carbonic este îndepărtată pe cale respiratorie.

Fosfatul are acțiune tampon predominantă în *canalul colector cortical*. Aici, H^+ secretat neutralizează HPO_4^{2-} formând $H_2PO_4^-$. Forma neutralizată este insolubilă în lipide; prin urmare, $H_2PO_4^-$ nu redifuzează prin traversul epiteliului, iar acidul secretat este reținut în fluidul tubular în segmentele unde transportorii de fosfat sunt absenți.

Amoniacul este generat în celulele tubulare proximale prin hidroliza glutaminei. Amoniacul difuzează liber prin traversul plasmalemei în fluidul luminal și se combină cu H^+ formând ionul de amoniu (NH_4^-). De asemenea, NH_4^- format intracelular poate pătrunde în fluidul tubular prin transport activ secundar, substituind H^+ din structura antiportorului Na^+/H^+. Ionul de amoniu fiind insolubil în lipide, el nu poate redifuza prin traversul plasmalemei apicale, rămânând astfel captat în fluidul tubular.

Formarea NH_4^+ din NH_3 și H^+ scade concentrația NH_3 din fluidul tubular contribuind astfel la menținerea unui gradient favorabil difuziunii NH_3 în fluidul tubular și secreției H^+. Formarea NH_3 din glutamat (amoniogeneză) este intensificată de aicidoză și reprezintă o cale de excreție a H^+ ca răspuns la o încărcătură acidă ridicată a plasmei sanguine.

Acțiunea tampon a NH_3 predomină în *tubulul colector medular* datorită concentrației ridicate în NH_3 a interstițiului medular.

ROLUL TUBULULUI PROXIMAL ÎN EXCREȚIA DE H^+ ȘI ABSORBȚIA HCO_3^-

În fluidul tubular proximal, HCO_3^- se combină cu H^+ pentru a forma H_2CO_3, care este descompus rapid sub acțiunea anhidrazei carbonice ancorate în membrana apicală formând H_2O și CO_2. CO_2 difuzează în celulele epiteliale unde este hidratat sub influența unei anhidraze carbonice citoplasmatice formând H_2CO_3

[4] Amoniacul este inclus facultativ în acest grup deoarece chimic nu este o substanță tampon. Amoniacul nu preia protoni liberi din soluție, el doar eliberează H^+ din forma protonată în condiții de pH foarte alcalin.

Scanned with OKEN Scanner

care redisociază în H^+ şi HCO_3^- (fig. 8.8). HCO_3^- este transportat prin traversul plasmalemei bazolaterale şi este reabsorbit în sânge în timp ce H^+ este transportat în lumenul tubului proximal, în primul rând de către antiportorul Na^+/H^+. De menţionat că reabsorbţia HCO_3^- şi secreţia de H^+ sunt echivalente.

Deşi tubulul proximal are o mare capacitate de reabsorbţie a HCO_3^- (şi secreţie a H^+), el este incapabil să menţină un gradient ridicat al pH-ului la suprafaţa membranei apicale. Secreţia netă de H^+ în acest segment este dependentă de prezenţa substanţelor tampon intraluminale, care se combină cu H^+, menţinându-i concentraţia relativ constantă. Ca atare, deşi *majoritatea secreţiei renale acide are loc în tubulul proximal*, pH-ul lichidului din tubul la părăsirea acestui segment este similar celui al filtratului glomerular. Aşa după cum a fost deja menţionat, substanţa tampon cea mai importantă din tubulul proximal este HCO_3^-, în primul rând datorită concentraţiei sale foarte ridicate în fluidul glomerular şi apoi datorită eliminării foarte rapide a formei acide pe cale respiratorie (CO_2).

ROLUL CANALULUI COLECTOR ÎN DETERMINAREA pH-ULUI FINAL AL URINEI

Deşi tubulul proximal are o capacitate ridicată de secreţie a H^+ (şi reabsorbţie a HCO_3^-), şi reabsoarbe 80–90% din HCO_3^- ultrafiltrat, pH-ul lichidului tubular este virtual neschimbat la trecerea în segmentul următor al nefronului. Segmentele nefronului situate între tubulul proximal şi tubulul conector au capacitate secretorie acidă slabă, astfel că fluidul tubular care ajunge în segmentul conector are o concentraţie de H^+ similară celei a filtratului glomerular. Normal, pH-ul urinei carnivorelor este cuprins între 5,5 şi 7,5, iar cel al rumegătoarelor între 6 şi 9, limitele fiind chiar mai largi în condiţii de acidoză sau alcaloză. Canalul colector este structura responsabilă de excreţia unei urine cu pH foarte diferit de cel al plasmei.

Secreţia de H^+ în canalul colector în caz de acidoză

Spre deosebire de tubulul proximal, care are o mare capacitate de secreţie a H^+ dar o slabă capacitate de a-l concentra în fluidul tubular, canalul colector are o slabă capacitate de secreţie a H^+, dar poate genera un gradient ridicat al acestuia în fluidul tubular.

Secreţia acidă în sistemul canalului colector este funcţia unor celule specializate, celulele intercalate, bogate în anhidrază carbonică. H^+ generat prin ionizarea H_2CO_3 este secretat în fluidul tubular prin activitatea unei H^+-ATPaze, prezentă în structura plasmalemei apicale a celulelor intercalate. HCO_3^- rămas este transportat prin traversul membranei bazolaterale prin activitatea unui schimbător Cl^-/HCO_3^- similar celui din membrana hematiilor (fig. 8.15).

Celulele intercalate secretoare de acid sunt capabile să modifice rata de secreţie a H^+ prin modificarea numărului de molecule transportoare din plasmalema apicală. Ele pot insera sau înlătura vezicule membranare ce conţin molecule transportoare prezente în membrana lor apicală. În acest fel, celulele intercalate pot răspunde la schimbările de încărcătură acidă şi pot modifica secreţia acidă în acord cu aceste modificări.

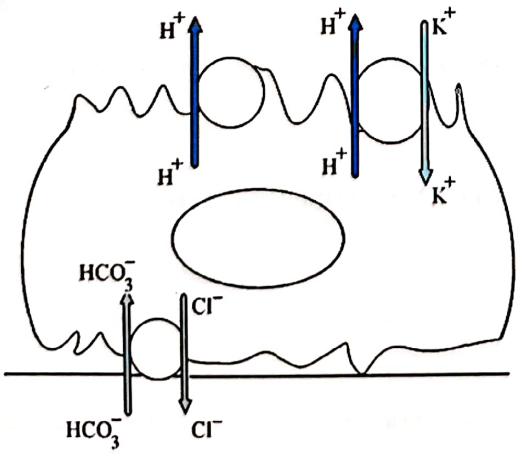


Figura 8.15. Schema mecanismului de secreţie H^+/reabsorbţie HCO_3^- în celulele intercalate secretoare ale canalului colector. Sunt prezenţi doi transportori ai H^+ prin traversul membranei apicale: H^+ATPaza, şi H^+K^+ATPaza. Membrana plasmatică bazolaterală conţine un schimbător Cl^-/HCO_3^- care permite reabsorbţia HCO_3^- (original).

Scanned with OKEN Scanner

În plus, celulele intercalate secretă activ H^+ la schimb cu K^+, prin activitatea unei pompe H^+,K^+ATPazice apicale similare celei a celulelor parietale din stomac. Măsura în care pompa H^+, K^+ ATPazică contribuie la secreţia acidă netă este încă necunoscută. Se cunoaşte însă că activitatea acestui transportor este intensificată de hipokaliemie (concentraţie scăzută a K^+ în plasmă), contribuind intens la excreţia renală de acizi în aceste condiţii. Hormonii mineralocorticoizi, cum ar fi aldosteronul, intensifică de asemenea acidifierea fluidului din canalul colector. Intensificarea secreţiei de H^+ se datorează creşterii numărului de transportori protonici: H^+ ATPaza sau/şi H^+, K^+ ATP-aza în plasmalema apicală a celulelor intercalate acido-secretoare, similar cu răspunsul adaptativ din acidoză.

De asemenea, segmentele terminale ale canalului colector, unde celulele intercalate sunt în număr foarte redus sau lipsesc, sunt capabile de secreţie acidă. În această zonă activează o pompă electrogenică şi un schimbător Na^+/K^+, importanţa şi mecanismul acestei activităţi fiind încă necunoscute.

Secreţia de bicarbonat în canalul colector, în caz de alcaloză

Tubulul proximal reabsoarbe HCO_3^- şi secretă H^+ indiferent de concentraţia plasmatică a HCO_3^- şi pH-ul sângelui. Pe măsura creşterii concentraţiei plasmatice a HCO_3^-, creşte şi concentraţia HCO_3^- în filtratul glomerular precum şi cantitatea de HCO_3^- reabsorbit de epiteliul tubului proximal. În general, cantitatea de H^+ secretat şi HCO_3^- reabsorbit de tubulul proximal este condiţionată mai mult de concentraţia intraluminală a sistemelor tampon decât de necesităţile de conservare sau excreţie de acizi sau baze.

În schimb, canalul colector este capabil de secreţie netă de HCO_3^- în caz de alcaloză. Secreţia netă de HCO_3^- de către canalul colector cortical a fost demonstrată la şobolan şi iepure. Numeroase specii prezintă în structura canalului colector cortical un tip de celule intercalate denumite celule B, responsabile de secreţia HCO_3^-. Aceste celule sunt bogate în anhidrază carbonică şi conţin o pompă protonică electrogenică bazolaterală. Este probabil că aceste celule intercalate conţin un schimbător Cl^-/HCO_3^-. În acest caz, celulele secretoare de bicarbonat ar reprezenta un fel de imagine în oglindă a celulelor secretoare de acid, cu reabsorbţia activă a H^+ şi schimbul Cl^- din fluidul tubular pentru HCO_3^- intracelular (fig. 8.16).

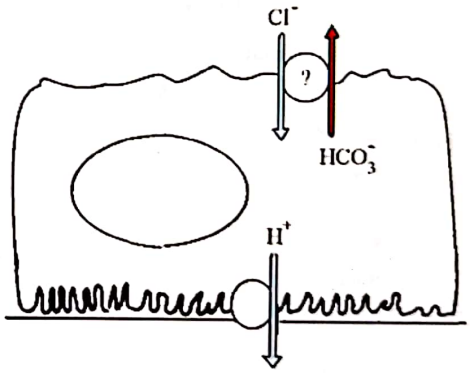


Figura 8.16. Schema unui mecanism propus pentru explicarea secreţiei de HCO_3^- (reabsorbţiei H^+) în celulele de tip B din canalul colector cortical. Aceste celule conţin o H^+ATPază în membrana plasmatică bazolaterală şi sunt bogate în anhidrază carbonică. Se pare că membrana lor apicală conţine un schimbător Cl^-/HCO_3^- (original).

Se cunoaşte puţin încă despre fiziologia comparată a controlului renal asupra balanţei acido-bazice. Există, probabil, diferenţe funcţionale de specie, mai ales între carnivore, care excretă o urină acidă, şi rumegătoare, care excretă o urină neutră sau alcalină (Cunningham, 1992).

DESTINAŢIA GRUPĂRII AMINO ÎN ORGANISMUL ANIMAL

Anihilarea amoniacului rezultat din dezaminări, toxic, se efectuează pe următoarele căi:

– *Ureogeneză* - transformarea amoniacului în uree, care se elimină din organism pe cale renală. Ureea este forma de excreţie a azotului la mamifere, dar şi la unele specii de broaşte şi reptile.

Scanned with OKEN Scanner

– *Transformare în acid uric*. Acidul uric este forma de excreţie a azotului la păsări, unele reptile şi nevertebrate terestre.

– *Amoniogeneză*. Captarea amoniacului în ciclul amoniogenezei duce la eliminarea lui ca atare sau sub formă de săruri de amoniu. Amoniogeneza se realizează în rinichi şi constituie o funcţie de apărare antiacidă a rinichiului: când în organism apare o cantitate mare de acizi liberi, amoniacul îi neutralizează transformându-i în săruri de amoniu. Amoniacul este forma de excreţie a azotului la animale aflate pe o treaptă inferioară a evoluţiei filogenetice: peşti teleosteeni, unele specii de crocodili şi broaşte, nevertebrate acvatice.

– *Glutaminogeneză*: o parte din amoniac poate fi convertit în prezenţa ATP în glutamină (ca rezervă de azot amidic) care în ficat trece în acid glutamic şi amoniac din care se sintetizează uree. Formarea glutaminei este o altă formă de anihilare a acţiunii toxice a amoniacului, glutamina servind ca furnizor de NH_3 în sinteza bazelor azotate.

O altă parte din amoniac este utilizat în sinteza creatinfosfatului (substanţă macroergică formată şi acumulată în muşchi), a creatinei şi creatininei.

FORMAREA UREEI ÎN ORGANISMUL ANIMAL. CICLUL ORNITINĂ

Sinteza ureei în organismul animal a fost clarificată de acelaşi biochimist britanic Hans Krebs care a descris ciclul oxidativ al acizilor tricarboxilici, ciclu care îi poartă numele.

Sinteza ureei începe prin condensarea amoniacului şi bioxidului de carbon cu fosfatul formând *carbamilfosfatul*. Carbamilfosfatul intră în ciclul sintezei ureei: el reacţionează cu ornitina formând *citrulina* (fig. 8.17). Cea de-a doua moleculă de amoniac este preluată de la acidul aspartic, ducând la formarea *argininei*. În prezenţa arginazei, arginina este descompusă în uree şi ornitină. Ornitina este reintrodusă în ciclu servind la resinteza citrulinei împreună cu carbamilfosfatul. Ciclul de reacţii care conduce la formarea ureei pe această cale poartă numele de *ciclul ornitină* de sinteză a ureei.

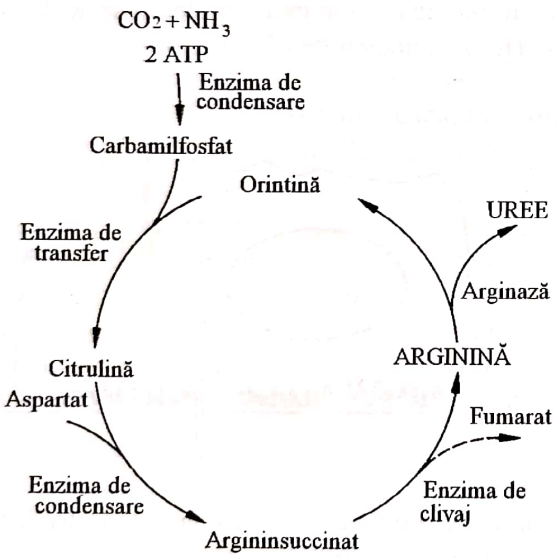


Figura 8.17. Ciclul ornitină: sinteza ureei din bioxid de carbon şi amoniac prin condensare cu ornitina (după M.J.Swenson şi W.O. Reece (1993) *Dukes' Physiology of domestic animals*. 11th Ed., Cornell University Press, Ithaca).

Prezenţa arginazei în organismul unui animal arată că acesta este capabil să sintetizeze uree şi deseori arată că ureea este principala formă de excreţie a azotului. Ureogeneza are loc în ficat şi în proporţie redusă în rinichi. Enzimele ciclului ureogenic au localizare celulară diferită: citosol, mitocondrii, microsomi.

La **rumegătoare**, o parte din ureea formată (circa 50%) trece din sânge în rumen, unde este transformată prin activitatea microorganismelor în amoniac utilizat în biosinteza aminoacizilor şi apoi a proteinelor (circuitul ruminohepatic, vezi figura 6.40 din *Sistemul digestiv*).

FIZIOLOGIA CĂILOR DE TRANSPORT, DEPOZITARE ŞI ELIMINARE A URINEI

TRANSPORTUL URINEI PRIN URETERE

Urina drenată de canalele colectoare trece prin vârful piramidelor lui Malpighi în bazinet. Din bazinet, urina este condusă prin ureter în vezica urinară unde este acumulată şi de unde este eliminată periodic în exterior prin uretră. Straturile musculare din structura peretelui ureterelor prezintă, prin plexurile intramurale, inervaţie motorie vegetativă dublă, simpatică şi parasimpatică: simpaticul are, în general, o acţiune relaxantă asupra acestei musculaturi, iar parasimpaticul este stimulator. Peretele ureterelor prezintă contracţii peristaltice cu originea la extremitatea bazinetală, care se propagă până la pătrunderea în vezică. Intervalul între undele peristaltice este de aproximativ 1–8 minute. Peristaltismul

Scanned with OKEN Scanner

ureteral este declanşat de destinderea moderată a peretelui la pătrunderea urinei sau/şi de activitatea celulelor musculare netede pacemaker situate la originea bazinetală a peretelui ureteral. Ureterele pătrund în peretele vezical oblic, parcurgând câţiva centimetri pe sub epiteliul vezicii urinare (fig. 8.18). Astfel, presiunea vezicală comprimă peretele ureterelor evitând refluxul vezico-uretral al urinei în intervalul dintre undele peristaltice şi în timpul micţiunii. Stimularea parasimpatică poate creşte, iar stimularea simpatică poate scădea frecvenţa undelor peristaltice şi probabil pot afecta şi intensitatea contracţiei.

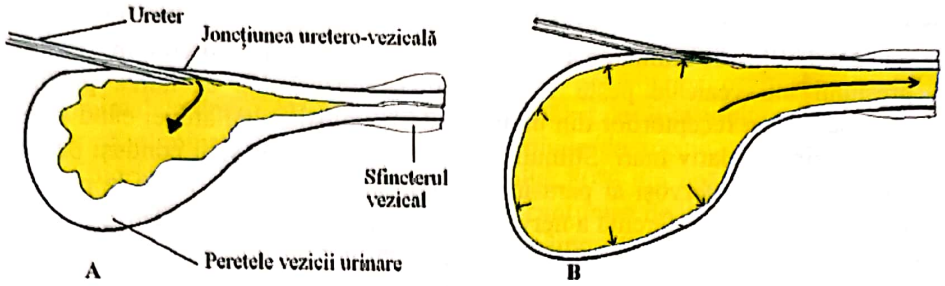


Figura 8.18. Joncţiunea uretero-vezicală şi rolul acesteia: A – în perioada de umplere a vezicii urinare, joncţiunea uretero-vezicală este deschisă prin acţiunea undelor peristaltice ureterale, permiţând pătrunderea urinei în vezică; B – în timpul micţiunii, joncţiunea uretero-vezicală este închisă prin compresiunea hidrostatică exercitată de urină în asociere cu contracţia muşchiului detrusor, ceea ce previne refularea urinei în ureter (original).

UMPLEREA VEZICII URINARE

Vezica urinară este un organ musculocavitar cu suprafaţa internă acoperită de un epiteliu pseudostratificat. Ţesutul muscular din grosimea peretelui vezicii urinare este repartizat în trei straturi mai mult sau mai puţin distincte. La exterior, vezica este acoperită de seroasă. Ansamblul straturilor musculare din grosimea peretelui vezicii urinare formează muşchiul *detrusor*. În grosimea colului vezical, fibrele musculare netede formează sfincterul vezical intern, inervat vegetativ. În structura colului vezical intră şi fibre musculare cu structură striată, organizate în sfincterul vezical extern, cu inervaţie motorie somatică.

Pătrunderea urinei în cavitatea vezicii urinare este însoţită de adaptarea tonusului fibrelor musculare netede şi destinderea pereţilor vezicali astfel încât presiunea intravezicală rămâne relativ constantă. La om, când vezica urinară conţine 30–40 mL urină, presiunea intravezicală rămâne în jurul a 10 cmH_2O, ceea ce constituie *tonusul intrinsec* al peretelui vezical. Când volumul de urină intravezicală depăşeşte o anumită valoare (peste 250 mL, la om), volumul vezicii urinare nu se mai poate adapta corespunzător la volumul conţinutului, astfel că are loc o creştere a presiunii intravezicale. Când presiunea intravezicală atinge 15–20 cm H_2O la om este declanşat actul reflex al micţiunii.

INERVAŢIA VEZICII URINARE

Inervaţia senzitivă a vezicii urinare, reprezentată de fibre aferente ataşate nervilor pelvieni, asigură preluarea excitaţiilor determinate de gradul de tensionare a peretelui vezical. Aceste excitaţii sunt transmise centrilor nervoşi vegetativi parasimpatici pentru declanşarea reflexului de micţiune, dar şi etajelor nervoase superioare, până la cortex, pentru controlul voluntar al micţiunii.

Fibrele *simpatice motorii* sunt axoni ai neuronilor din cordoanele laterale lombare. Aceste fibre se termină pe neuronii motori din ganglionii simpatici paravertebrali lombari. De aici pleacă fibrele postganglionare ce intră în alcătuirea plexului hipogastric, apoi se distribuie corpului vezical şi sfincterului vezical intern. Simpaticul comandă slab, nesemnificativ, contracţia sfincterului vezical intern şi relaxarea detrusorului.

Fibrele *parasimpatice motorii* îşi au originea în măduva sacrală, se alătură nervilor pelvieni şi se termină în neuronii plexurilor intramurale din structura corpului vezical şi a sfincterului vezical intern. Fibrele postganglionare scurte se distribuie fibrelor musculare netede. Excitarea parasimpaticului determină contracţia muşchiului detrusor şi relaxarea sfincterului vezical intern ceea ce are ca efect evacuarea prin uretră a urinei acumulate în vezica urinară.

Scanned with OKEN Scanner

Inervaţia simpatică este un sistem al umplerii vezicii urinare, iar inervaţia parasimpatică este un sistem de evacuare a rezervorului vezical.

În afara inervaţiei vegetative, căile urinare, mai ales uretra peniană, prezintă şi inervaţie somatică. Sfincterul vezical extern este inervat de fibre somatice aparţinând nervului ruşinos intern.

REFLEXUL DE MICŢIUNE

Micţiunea este actul reflex de eliminare a urinei din vezica urinară prin uretră, în exerior.

Creşterea presiunii intravezicale peste 15–20 cm H_2O determină excitarea presoreceptorilor din peretele vezical, dar mai ales a receptorilor din uretra posterioară, stimulaţi atunci când vezica se umple cu urină la presiuni intravezicale relativ mari. Stimulii de la aceşti receptori sunt conduşi pe căile aferente ale nervilor pelvieni până la centrii nervoşi ai parasimpaticului sacral (fig. 8.19). De la parasimpaticul sacral pornesc comenzile motorii pe calea eferentă a nervilor pelveni până la muşchiul detrusor care se contractă şi la sfincterul vezical intern care se relaxează. Simultan, stimulii sunt conduşi la centri vezicali simpatici determinând inhibarea acestora. Reflexul de micţiune odată iniţiat, se autoamplifică: contracţia iniţială a vezicii urinare creşte descărcarea de impulsuri asupra receptorilor vezicali şi ai uretrei posterioare, ceea ce conduce la amplificarea răspunsului reflex, ciclul repetându-se până când detrusorul ajunge la o contracţie puternică.

Creşterea presiunii intravezicale transmite semnale şi pe calea circuitului reflex simpatic. Simpaticul nu influenţează semnificativ mobilitatea corpului vezicii şi a colului vezical, ci are rol în contracţia musculaturii care asigură închiderea colului vezicii în timpul ejaculării, împiedicând pătrunderea spermei în vezică.

Controlul voluntar al micţiunii

Reflexul de micţiune este controlat în întregime medular la animalele imature. Pe măsura dezvoltării căilor spinale şi a celor centrale ale sistemului nervos, aferenţele de la vezică urcă spre centrii coordonatori ai vieţii voluntare sesizând cortexului cerebral gradul de umplere a vezicii. În cortexul cerebral există centri nervoşi care de regulă inhibă, dar în unele situaţii pot stimula micţiunea. Comenzile exercitate de centrii corticali asupra micţiunii sunt următoarele:

– inhibă reflexul de micţiune atunci când micţiunea nu este dorită;

– previn micţiunea chiar şi atunci când reflexul de micţiune este declanşat, prin contracţii tonice ale sfincterului vezical extern. Retenţia voluntară de urină este posibilă, la om, până la presiuni intravezicale de 70–80 cm H_2O. Peste aceste valori, retenţia voluntară este imposibilă;

– când micţiunea este posibilă, centrii corticali ajută centrii sacrali la iniţierea reflexului de micţiune şi inhibă sfincterul vezical extern, astfel ca micţiunea să se poată produce. Concomitent, impulsurile eferente corticale vor activa şi musculatura abdominală.

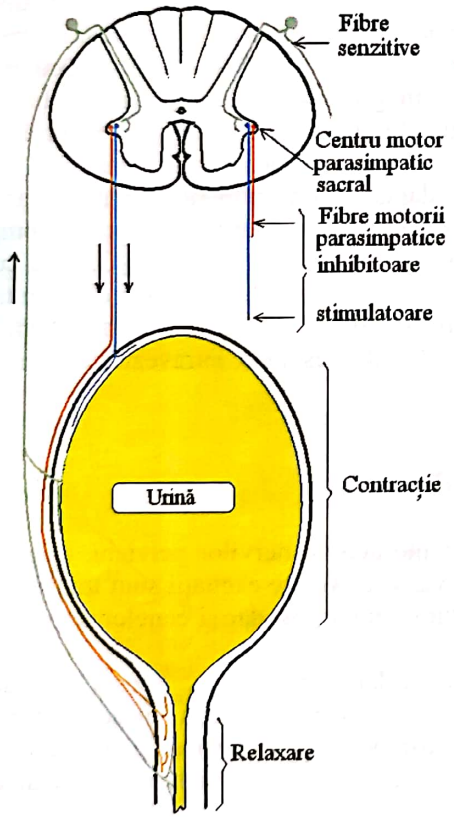


Figura 8. 19. Schema reflexului de micţiune: stimularea terminaţiilor senzitive parasimpatice din mucoasa vezicală şi a sfincterului vezical determină pe cale reflexă contracţia musculaturii corpului vezical şi relaxarea musculaturii sfincterului vezical (original).

PROPRIETĂŢILE ORGANOLEPTICE ŞI COMPOZIŢIA URINEI

Aspectul: urina normală şi proaspăt emisă este un lichid limped şi transparent. Urina de cal este lipsită de transparenţă încă de la emisie datorită cristalelor de $CaCO_3$. După puţin timp de la emisie, şi urina celorlalte erbivore se tulbură prin precipitarea $CaCO_3$. Urina devine tulbure atunci când conţine elemente figurate albe în cantitate mare (piurie), în bacteriurie sau când conţine o cantitate mare de oxalaţi şi uraţi.

Scanned with OKEN Scanner

Vâscozitatea: urina este un lichid mai vâscos decât apa. Urina de cal este mai vâscoasă decât a celorlalte specii datorită mucusului secretat de bazineți.

Culoarea urinei este galben-deschisă la erbivore și galben-roșietică la carnivore și omnivore datorită urocromului și urobilinei.

Densitatea urinei variază cu specia și cantitatea de apă ingerată, fiind, în general, cuprinsă între următoarele valori: 1,025–1,060 la cal, 1,030–1,045 la bou, 1,015–1,045 la oaie, 1,010–1,015 la porc, 1,016–1,060 la câine, 1,010–1,030 la pisică (Kolb, 1973).

Reacția urinei depinde de alimentație: alimentele de origine animală determină formarea unei urine acide prin aportul ridicat de sulf, fosfor și clor, cu pH 5,2–5,3 la omnivore. Alimentația vegetală determină formarea unei urine alcaline datorită aportului ridicat în sodiu, potasiu, magneziu și calciu (pH 6,8–8,4 la cal, 7,4–8,4 la bou). La animalele tinere, pH-ul urinei este mai scăzut decât la adulte.

Volumul de urină eliminată în unitatea de timp depinde de specie, cantitatea de apă ingerată și de valoarea pierderilor hidrice pe alte căi. Carnivorele elimină 80% din apă prin urină în timp ce erbivorele elimină doar 20% din apă pe cale renală. În medie, zilnic, cantitatea de urină eliminată este de 6–10 L la cal, 6 – 25 L la bou, 1–1,5 L la oaie, 2–6 L la porc, 0,5–2 L la câine, 70–200 mL la pisică, 40–100 mL la iepure. Regimurile hidrice cresc diureza. Efortul fizic intens însoțit de transpirații abundente determină o scădere a diurezei. Creșterea cantității de urină eliminată se numește poliurie, scăderea se numește *oligurie*, iar lipsa de formare a urinei se numește *anurie*.

Mirosul urinei este caracteristic datorită substanțelor aromatice și a amoniacului din compoziția sa.

În **compoziția urinei** intră substanțe anorganice și substanțe organice, în limite variabile în funcție de alimentație și de particularitățile metabolice (tabelul 8.6).

Tabelul 8.6

Concentrația procentuală a diferitelor substanțe din sânge și urină și raportul cantitativ urină/plasmă (după G. Sălăgeanu, 1982, și H. Brugère, 2002)

Specificare	Concentrația (g/L)		Raport urină/plasmă
	În plasmă	În urină	
Apă	90 0– 930	950	–
Proteine totale	70	0	0
Bilirubină	0,005	0	0
Glucoză	1	0	0
Colesterol	1,1 – 2,3	urme	0
Sodiu	3,3	3-6	1 – 2
Potasiu	0,18 – 0,19	2 – 3	10 – 15
Cloruri	3,65	6 – 7	1 – 2
Carbonați	1,65	0	0
Uree	0,2 – 0,4	15 – 30	60 – 70
Acid uric	0,045	0,09 – 1,60	2 – 40
Creatinină	0,01	0,80 – 1,20	80 – 120
Calciu	0,1	0,1 – 0,3	1 – 3
Magneziu	0,018 – 0,020	0,10	5
Fosfați	0,10	1 – 1,5	10 – 15
Sulfați	0,045	1,35 – 1,40	30 – 80
Amoniac	0,001	1 – 3	1 000 – 2 000

Substanțele anorganice sunt reprezentate de cloruri ce se elimină sub formă de NaCl (la cal, 2,5–22,7 g/L), $Ca(HCO_3)_2$ mai ales la rumegătoare, fosfați mono- și bibazici de Na și K, sulfați de Na și K, săruri mixte de Mg și NH_4.

Substanțele organice eliminate prin urină sunt, în general, produși de catabolism proteic: uree, acid uric, alantoină, acid hipuric, creatinină. Cantitatea de uree eliminată în 24 de ore este de 75–150 g, la cal și 2,5–3,6 g, la câine. Acidul uric este eliminat la păsări, primate, om și câinele de Dalmația. Alantoina este forma de eliminare a produșilor de catabolism purinic prin transformarea acidului uric sub influența uricazei. Creatinina se elimină în cantități de 1,94 g/L la cal, 1,12 g/L la bou, 1,44 g/L la oaie, 1,49 g/L la porc. Produșii neazotați obișnuit întâlniți în urină sunt: indoxilul, scatoxilul, indicanul. Urina poate conține cantități reduse de pigmenți (urobilinele), enzime (amilază, pepsină, tripsină, lipază), vitamine hidrosolubile

Scanned with OKEN Scanner

(acidul ascorbic), hormoni şi produşi de degradare a acestora (cetosteroizi, estrogeni, androgeni, hormoni hipofizari etc.). Sedimentul urinar poate conţine celule epiteliale descuamate, leucocite, cristale de urați, oxalați etc.

PARTICULARITĂȚI ALE EXCREȚIEI LA PĂSĂRI

Există numeroase similarități şi deosebiri între păsări şi mamifere privitoare la formarea şi eliminarea urinei. Printre similarități se numără cele trei etape de formare a urinei: filtrarea glomerulară, reabsorbția tubulară şi secreția tubulară. Printre diferențe se numără prezența la păsări a două tipuri de nefroni, prezența unui sistem portal renal şi formarea acidului uric în locul ureei ca produs final major al metabolismului azotului. De asemenea, păsările sunt capabile să modifice concentrația urinei ureterale astfel încât aceasta să prezinte o osmolaritate peste sau sub cea a plasmei.

PARTICULARITĂȚI ANATOMICE ALE SISTEMULUI EXCRETOR AL PĂSĂRILOR

Rinichii păsărilor sunt organe pereche retroperitoneale aflate în contact strâns cu oasele pelviene. Fiecare rinichi este alcătuit din lobi, fiecare lob fiind alcătuit la rândul lui din lobuli. Rinichii păsărilor se deosebesc de ai mamiferelor fiind relativ mai mari decât la mamifere, asemănători cu ai reptilelor prin structură şi vascularizație. Pe secțiune, rinichiul de pasăre nu prezintă o separare vizibilă în corticală şi medulară, iar densitatea glomerulilor renali este mult mai mare decât la mamifere: 90–500 glomeruli/mm^3. Rinichii de pasăre au două tipuri de nefroni, *reptilian* şi *mamifer*. Nefronii de tip reptilian sunt lipsiți de ansă Henle şi sunt localizați în cortexul renal. Aceşti nefroni nu sunt capabili să concentreze urina. Nefronii de tip mamifer au ansă Henle ce se prelungeşte în conul medular.

Osmolaritatea fluidului medular creşte de la bază spre vârful conului medular. Gradientul osmotic este stabilit de ansele Henle, este menținut de *vasa recta* ca şi în rinichii de mamifer şi permite excreția urinei cu osmolaritate mai mare decât a plasmei. Întregul fluid tubular este supus acțiunii gradientului osmotic, canalele colectoare străbătând conul medular pentru a se deschide în ramura uretrală comună. Rinichii păsărilor pot alterna între uzul nefronilor de tip reptilian sau cei de tip mamifer, în funcție de necesitățile de conservare a apei. Nefronii de tip mamifer conservă apa. Când ambele tipuri de nefroni sunt funcționali, 25% din filtrat provine de la nefronii de tip mamifer şi 75% de la nefronii de tip reptilian.

Ureterele rezultă din confluența mai multor canale colectoare, detaşate din diverse sectoare ale rinichiului. Odată constituite, ureterele parcurg plafonul cavității abdominale (medial față de canalele deferente ale masculului), deschizându-se în mici tuberculi dispuşi dorsoventral în compartimentul mijlociu al cloacei, la păsări lipsind vezica urinară.

PARTICULARITĂȚI PRIVIND FORMAREA URINEI LA PĂSĂRI

Formarea urinei la păsări este asemănătoare ca mecanism cu cea de la mamifere. În condiții de adăpare normală, filtrarea glomerulară este de ordinul a 1,2–1,7 mL/min/kg, putând să scadă la 0,6 mL/min/kg în caz de aport insuficient de apă sau să crească la 2,2 mL/min/kg după ingestia unei cantități mari de apă.

Coeficientul de epurație plasmatică a uraților este de 15–40 mL/min/kg. Azotul urinar este excretat în procent de 60–70% sub formă de urați şi numai 5–10% sub formă de uree. K^+ este excretat prin tubulul distal când urina este acidă: pH = 5. În caz de acidoză se formează amoniac care este excretat sub formă de fosfați de amoniu. Diureza este intensificată de clorură de sodiu, apă şi glucoză.

Urina finală izotonică este transportată prin uretere în urodeul cloacal unde are loc reabsorbția unei mari cantități de apă, astfel încât din circa 700 mL urină ajunsă în cloacă se elimină doar câțiva mililitri împreună cu fecalele, sub forma unei materii vâscoase şi albicioase (culoare determinată de prezența uraților). Debitul urinar, măsurat cu ajutorul unor sonde ureterale, variază la găina adultă între 0,4 şi 1,8 mL/min (Kolb, 1973).

Scanned with OKEN Scanner

FORMAREA ŞI EXCREŢIA ACIDULUI URIC LA PĂSĂRI

Principalii produşi de metabolism ai proteinelor sunt reprezentaţi de amoniac, uree şi acid uric. Diferitele specii de animale sunt clasificate în funcţie de principalul produs de excreţie a proteinelor. Deoarece amoniacul este un produs de catabolism foarte toxic, el trebuie excretat rapid sau convertit în substanţe mai puţin toxice, cum ar fi ureea şi acidul uric. Amoniacul este excretat în întregime ca atare la animalele acvatice. Mamiferele şi amfibienii excretă azotul sub formă de uree. La reptile şi păsări, azotul este eliminat sub formă de acid uric. Ureea se formează în ficat. Acidul uric se formează, însă, la păsări şi în rinichi.

Formarea acidului uric în locul ureei la reptile şi păsări este necesară datorită faptului că aceste animale se dezvoltă în interiorul oului a cărui coajă este impermeabilă pentru apă. Excreţia ureei obligă la excreţia de apă (datorită presiunii osmotice efective pe care o determină) care, datorită cantităţii limitate de apă din ou, trebuie conservată. Acidul uric, în schimb, precipită când atinge o anumită concentraţie. Ca precipitat, acesta nu determină apariţia unei presiuni osmotice efective, astfel că nu este obligatorie prezenţa apei pentru excreţia lui. Excreţia de uree ar implica eliminarea unei urine lichide, ceea ce nu este posibil în ou.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 9

SISTEMUL LOCOMOTOR

Sistemul locomotor reprezintă un ansamblu de organe şi ţesuturi cu rol esenţial în postura şi dinamica organismului animal. În alcătuirea sistemului locomotor intră alte două subsisteme: sistemul osteoarticular şi sistemul neuromuscular. Sistemul locomotor participă la realizarea formei normale a corpului şi-i dirijează activitatea de postură şi locomoţie.

FIZIOLOGIA OSULUI

ORGANIZAREA FUNCŢIONALĂ A OSULUI

Oasele sunt structuri celulare în care fluidul extracelular este înconjurat de o formă calcifiată rigidă. Totalitatea oaselor corpului aşezate în poziţia lor anatomică formează *scheletul*. Scheletul dă corpului forma caracteristică şi asigură protejarea viscerelor. Cavităţile medulare ale osului reprezintă principala locaţie a formării elementelor figurate ale sângelui, iar regiunile calcifiate reprezintă depozite şi surse de substanţe minerale.

Diafiza oaselor lungi este alcătuită din ţesut osos compact mărginit la interior de un strat subţire de ţesut osos spongios. Peretele diafizei delimitează canalul medular. Epifizele oaselor lungi sunt alcătuite în principal din ţesut osos spongios mărginit la exterior de un strat subţire de ţesut osos compact.

Cu excepţia suprafeţelor articulare, la exterior, osul este acoperit de *periost*. Periostul este compus dintr-un strat extern fibros şi un strat intern bogat în celule. Aceste celule sunt osteoblaste dacă osul este în creştere sau formare sau celule osteoprogenitoare, care se pot transforma în osteoblaste sub acţiunea unui stimul specific. Osteoblastele sintetizează şi secretă substanţa organică a osului şi participă la mineralizarea matricei organice. Periostul este responsabil pentru creşterea în diametru a osului şi are rol în vindecarea fracturilor. Suprafeţele interne ale osului (canalul medular şi trabeculele osului spongios) sunt mărginite de un strat subţire de ţesut denumit *endost*. Endostul prezintă un singur strat de celule endosteliale care devin osteoblaste când sunt stimulate specific de către parathormon.

Ţesutul osos spongios este alcătuit din trabecule (lame) de ţesut mineralizat osos, spaţiul dintre trabecule fiind umplut cu *măduvă osoasă hematogenă*. Ţesutul osos spongios este orientat în direcţia liniilor de forţă, direcţie care se păstrează de la o suprafaţă articulară la alta. Această orientare asigură rezistenţa osului la solicitări mecanice. Lipsa de solicitare mecanică a osului duce la dezorganizarea orientării trabeculelor cu imposibilitatea realizării funcţiei mecanice a osului.

Unitatea structurală a osului compact este *sistemul haversian*, cunoscut şi sub numele de *osteon*. Osteonul este alcătuit dintr-un canal haversian central paralel cu axul lung al osului înconjurat de straturi osoase concentrice numite *lamele* (fig. 9.1). Canalele haversiene conţin vase de sânge ce se anastomozează cu vasele de sânge ce irigă suprafaţele externe şi cavităţile medulare. Ramificaţiile vaselor haversiene sunt perpendiculare pe axul lung al osului şi sunt adăpostite în canalele Volkmann. Celulele osoase, osteocitele, sunt adăpostite în cavităţi mici denumite *lacune*. Osteocitele comunică între ele şi cu canalul haversian prin intermediul unor canale ramificate, numite *canalicule*. Fluidul interstiţial este conţinut în lacune şi canaliculi. În osul spongios, sistemele haversiene lipsesc, fiind prezente însă lacunele şi osteocitele cu canaliculele intercomunicante. În afară de lamelele concentrice care formează sistemul haversian, în structura

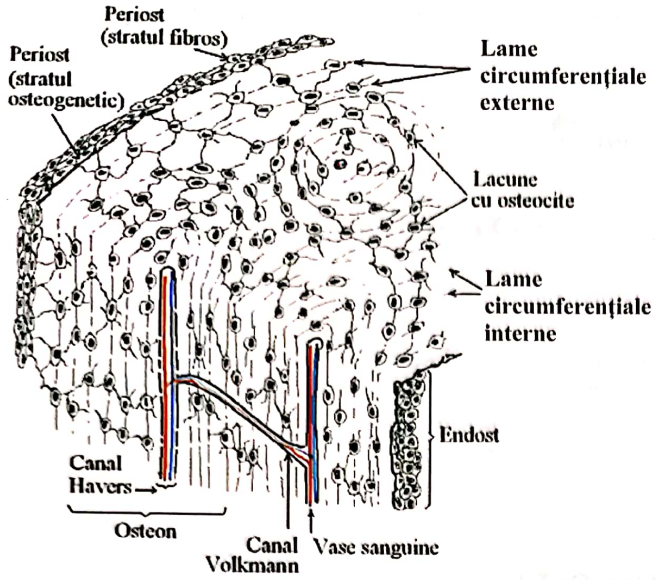


Figura 9.1. Reprezentare tridimensională a structurii histologice a osului lung. La exterior, osul este mărginit de periost, iar la interior, de endost. În structura osului intră unități denumite sisteme haversiene, alcătuite dintr-un canal central Havers conținând vase sanguine, înconjurat de lame osoase concentrice cu osteocite adăpostite în lacune. Canalele Havers intercomunică prin intermediul canalelor Volkmann. Osteocitele comunică prin prelungiri adăpostite de canalicule. Între sistemele haversiene se află lamele interstițiale, iar spre periferia și spre interiorul osului compact se află lamele circumferențiale (original).

osului compact mai intră lamele interstițiale și lamele circumferențiale interne și externe. Lamelele circumferențiale externe și interne sunt produse de osteoblastele de pe suprafețele externă și internă ale osului în perioada de creștere a acestuia în grosime. Dezvoltarea sistemelor haversiene în această perioadă dă aspectul întrerupt al lamelelor concentrice interne și externe. Lamelele interstițiale sunt remanențe ale canalelor haversiene vechi sau ale lamelor circumferențiale.

În structura osului intră patru tipuri de celule: celule osteoprogenitoare, osteoblaste, osteocite și osteoclaste (Reece, 1996).

Celulele osteoprogenitoare sunt reprezentate de o populație celulară din stratul intern al periostului, de celule endosteliale delimitatoare ale cavităților măduvei hematogene și de celule care delimitează canalele haver-siene și canale Volkmann. Stimularea acestor celule duce la formarea de osteoblaste. În zonele cu os mai puțin activ, suprafețele osoase sunt delimitate de celule analoage celulelor osteoprogenitoare, dar mai puțin active.

Osteoblastele sunt celule diferențiate specializate în formarea matricei osoase, provenite din mezenchimul măduvei hematogene. Ele sintetizează colagen, alte proteine matriciale ale osului și fosfatază alcalină. Secreția lor de colagen și substanță fundamentală constituie osteoidul sau osul nemineralizat. Osteoblastele sunt implicate și în mineralizarea matricei osoase: ele sintetizează partea mineralizată (osteoidul) care infiltrează matricea de colagen. Ele rămân încastrate în matricea osoasă și se diferențiază în osteocite, care nu mai sintetizează colagen. Unele osteoblaste rămân încă la suprafața osului. Activitatea osteoblastelor este modulată de HPT atât în formarea cât și în remodelarea osului.

Osteocitele sunt celule osoase mature și reprezintă osteoblaste transformate, rămase în matricea osoasă încă din timpul formării osteoidului. Osteocitele sunt mai reduse dimensional decât osteoblastele din care provin datorită reducerii cantității de citoplasmă. Fiecare osteocit ocupă o lacună și emite prelungiri citoplasmatice care străbat canaliculele contactând, prin intermediul joncțiunilor gap, prelungiri citoplasmatice similare ale celulelor învecinate, constituind un adevărat sincițiu (fig. 9.2). Osteocitele comunică în același mod cu celulele endostale și cu cele periostale. Rezistența electrică scăzută a joncțiunilor gap permite schimbul de ioni și molecule mici între osteocite. Legăturile comunicative ale osteocitelor cu celulele aflate în contact direct cu sângele permit recepționarea diferiților stimuli (de exemplu, hormoni). Osteocitele au rol în menținerea matricei

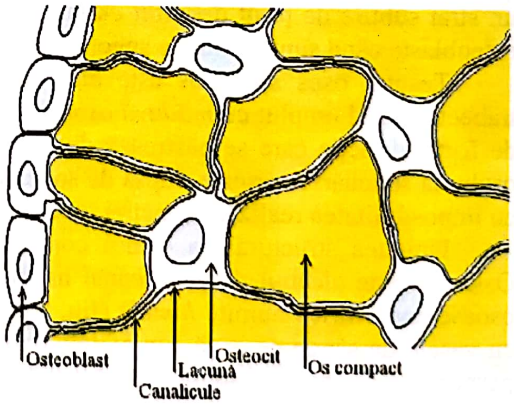


Figura 9.2. Structura osului compact. Osteocitele sunt adăpostite în cavități ale osului compact denumite lacune și comunică între ele și cu osteoblastele prin intermediul unor prelungiri adăpostite în tuneluri săpate în osul compact, numite canalicule (original).

Scanned with OKEN Scanner

osoase şi sunt capabile de sinteza şi resorbţia matricei într-o oarecare măsură. HPT stimulează osteocitele în sinteza de enzime osteolitice care dizolvă matricea osoasă permiţând schimbul rapid de calciu cu fluidul extracelular.

Osteoclastele sunt celule mari, mobile, deseori multinucleate, ce conţin numeroşi lizozomi cu enzime care determină resorbţia osului la nivelul suprafeţelor acestuia. În plus, osteoclastele produc acid lactic şi acid hialuronic cu acţiune locală de solubilizare a mineralelor osoase şi de creştere a activităţii enzimelor care degradează matricea osoasă (Costoff, 1996). Osteoclastele provin din diferenţierea celulei stem producătoare de elemente figurate sanguine din măduva hematogenă. Celula stem se diferenţiază în monocite resorbatoare (bone-resorbing monocyte) care fuzionează formând osteoclastele multinucleate. Osteoclastele sunt considerate componente ale sistemului fagocitar mononuclear.

COMPOZIŢIA OSULUI

Osul adult conţine 25% apă, 45% substanţe minerale şi 30% substanţe organice. Calciul constituie aproximativ 37% din conţinutul mineral, iar fosforul constituie 18,5%. În osul deshidratat, substanţele minerale reprezintă 65–70% în timp ce fracţia organică ele reprezintă 30–35%. Fracţia organică este reprezentată 90% de colagen care este convertit la gelatină prin încălzire în soluţie apoasă.

TIPURI DE OSIFICARE

Osificarea (formarea ţesutului osos) este de trei tipuri, în funcţie de ţesutul în care are loc: *heteroplastică*, *endocondrală* şi *intramembranoasă*. Osificarea heteroplastică este cea care are loc în ţesuturi, altele decât cele osoase. Prin osificare heteroplastică se formează osul penian la speciile de animale cu astfel de structură şi *os cordis* la vacă, dar, în majoritate, acest tip de osificare este patologic. Osificarea endocondrală este cea care se desfăşoară în cartilaj. Acest tip de osificare se desfăşoară în majoritate la fetus dar continuă şi după fătare în cartilajele epifizo-diafizare şi în periost. Osificarea intramembranoasă se derulează fără intervenţia cartilajului. Acest tip de osificare are la bază o membrană fibroidă infiltrată cu ţesut osteoid care ulterior este calcifiat. Prin mecanismul osificării membranoase se formează oasele craniului, oasele feţei, mandibula şi clavicula. Remodelarea structurilor osoase se face în mod identic pentru toate oasele, indiferent dacă acestea s-au format prin mecanismul osificării endocondrale sau membranoase.

CREŞTEREA OASELOR LUNGI

Creşterea în lungime a oaselor lungi este dependentă de prezenţa discului cartilaginos epifizo-diafizar în structura căruia se disting patru zone (fig. 9.3). Dinspre epifiză spre diafiză aceste zone sunt următoarele: zona de cartilaj de rezervă (cea mai tânără), zona de proliferare, zona de hipertrofie şi zona de matrice calcifiată (cea mai bătrână). Dincolo de zona calcifiată se află trabeculele osului spongios al metafizei. Cartilajul nu este vascularizat, hrănirea celulelor sale efectuându-se prin difuziune din lichidul interstiţial. Spre deosebire de osteocite, condrocitele sunt capabile de diviziune. Celulele rezultate din diviziunea condrocitelor se organizează în coloane. Fiecare celulă rezultată este adăpostită într-o lacună şi produce matrice, care determină extinderea epifizei spre diafiză şi, în consecinţă, alungirea osului.

Condrocitele rezultate în diviziune sunt mai mari, constituind zona de hipertrofie. Aceasta are un efect compresiv

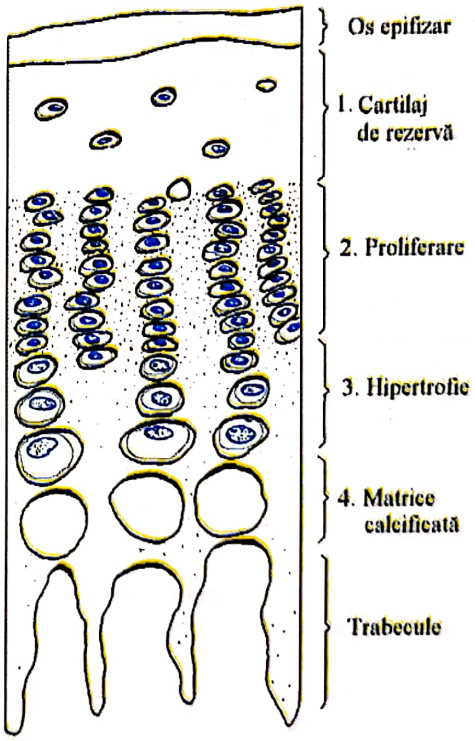


Figura 9.3. Structura cartilajului de creştere cu relevarea celor patru zone componente. În zona de matrice calcificată, lacunele controplastice rămân goale în urma necrobiozei condrocitelor. În procesul de osteogeneză, tunelurile rezultate prin fuziunea lacunelor vor fi invadate cu vase de sânge şi oseoblaste constituindu-se osteoanele.

Scanned with OKEN Scanner

asupra matricei, determinând organizarea acesteia în benzi paralele între coloanele de celule hipertrofiate. După câteva diviziuni, celulele hipertrofiate încep osificarea matricei cartilaginoase. Calcifierea combinată cu creşterea distanţei faţă de sursa de hrană determină moartea condrocitelor cu formarea zonei de matrice calcifiată. Aspectul histologic al zonei de matrice calcifiată este asemănător unui fagure de miere. Matricea constituie trabeculele cu aspect de coloane pe secţiune longitudinală şi de tuneluri pe secţiune transversală.

Tunelele sunt invadate apoi de către capilare diafizare şi osteoblaste care se fixează pe suprafaţa internă a tunelurilor şi încep să formeze ţesut osos. Osteoblastele se divid împingând spre axul coloanei stratul originar de osteoblaste, în contact strâns cu capilarul. În acest fel se formează lame concentrice de substanţă osoasă cu lacune şi canaliculi. După formarea câtorva straturi de lame concentrice, tunelul este redus la un canal îngust care conţine un vas de sânge, câteva osteoblaste sau celule osteogenice şi, eventual, un vas limfatic. Acest aranjament constituie *sistemul haversian*.

Simultan cu creşterea în lungime a osului are loc şi creşterea lui în grosime. Pe măsura adăugării de noi straturi osoase, la suprafaţa externă a osului are loc dizolvarea de ţesut osos de la suprafaţa medulară lărgindu-se canalul medular, astfel că deşi osul creşte în grosime, peretele său păstrează o grosime relativ constantă.

FUNCŢIILE OASELOR

În ansamblul lor, oasele îndeplinesc următoarele funcţii :

– participă la realizarea formei normale a corpului şi contribuie la activitatea de postură şi locomoţie;

– depozitează şi eliberează minerale : calciu, fosfor etc. Osul compact depozitează 9% din apă, 30% din Na^+, 60% din Mg^{2+}, 80% din carbonat, 86% din fosfat şi 98% din Ca^{2+} total al organismului, participând astfel la homeostazia acestor elemente. Ca^{2+} este depozitat sub forma cristalelor de hidroxiapatită în trama colagenică a osului. Hidroxiapatita este substanţa cu formula brută $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. Fluorul poate înlocui grupările OH– formând $[(Ca_3PO_4)_2]_3 \cdot CaFl_2$, care este fluoroapatita;

– reprezintă suport pentru măduva hematogenă;

– realizează protecţia mecanică a anumitor organe (vitale): creier etc.;

– participă la mecanica respiratorie ;

– osul spongios oferă o mare suprafaţă compartimentului extracelular, uşurând schimburile metabolice dintre os şi celelalte ţesuturi.

REMODELAREA OSOASĂ

Osul nu reprezintă o structură inertă, ci se află într-un permanent proces de remodelare. În procesul de remodelare, osteoclastele dizolvă osul „săpând" adevărate tuneluri în osul compact, după care osteoblastele construiesc os nou în tunelurile săpate. Procesul durează circa 100 de zile, se desfăşoară pe arii limitate şi se află sub controlul HPT (Costoff, 1996). Sistemele haversiene se orientează permanent după traiectul liniilor de tensiune mecanică, prin procesele constructivo-destructive de remodelare osoasă. Rezistenţa osului la solicitări mecanice este asigurată nu doar de duritatea ţesutului osos compact, ci şi de aranjamentul spaţial al trabeculelor ţesutului osos spongios. Imobilizarea prelungită duce la osteoporoză prin absenţa factorilor mecanici de remodelare osoasă. Echilibrul proceselor de remodelare osoasă este controlat hormonal. Osteoformarea este favorizată de estrogeni şi androgeni (hiperandrogenismul şi hiperestrogenismul determină osificarea prematură a cartilajelor de creştere). Calcitonina frânează resorbţia osoasă. Cortizolul inhibă osteoformarea diminuând sinteza colagenului. Glucocorticoterapia produce osteoporoză prin accelerarea resorbţiei osoase şi inhibarea sintezei matricei proteice. Tiroxina şi parathormonul accelerează resorbţia osteoclastică. Hormonul somatotrop stimulează mai ales activitatea osteoblastelor subperiostice care asigură creşterea osului în grosime. Mobilizarea calciului din os se află şi sub influenţa factorilor mecanici: imobilizarea duce la osteoporoză. Acidoza favorizează mobilizarea calciului, iar alcaloza favorizează fixarea calciului. Nivelul scăzut al fosforului extracelular favorizează resorbţia calciului din os. Calciul osos are un turnover (rată de înlocuire) de 18% pe an la omul adult şi de 100% pe an la copil.

Scanned with OKEN Scanner

ELEMENTE DE FIZIOLOGIE A ARTICULAŢIILOR

Articulaţiile sunt formaţiuni anatomo-funcţionale care asigură asamblarea pieselor osoase pentru formarea dispozitivului pasiv al sistemului locomotor. Anatomic, se deosebesc articulaţii fixe, semimobile şi mobile, cu mari diferenţe structurale. În figura 9.4 este redată structura unei articulaţii mobile.

Fiecare element component al articulaţiei are structură şi rol funcţional particular. *Extremităţile osteoarticulare* au rol de susţinere mecanică. *Suprafeţele articulare* au rol în adaptarea perfectă a celor două capete articulare. *Cartilajele articulare* sunt formaţiuni hialine, netede, lipsite de vascularizaţie şi inervaţie şi care se hrănesc prin imbibiţie pe seama elementelor nutritive din lichidul sinovial. Ele au rol în protejarea suprafeţelor articulare osoase şi în lubrifierea „plângătoare" a suprafeţelor articulare. *Elementele anexe* (burelet fibro-cartilaginos, discuri, meniscuri) favorizează o mai bună adaptare a extremităţilor osoase. *Capsula articulară* cu *ligamentele articulare* realizează contenţia solidă, dar suplă, a articulaţiilor, permiţând mişcările. *Membrana sinovială* are următoarele roluri:

– reprezintă organul sensibil al articulaţiei (conţine terminaţii proprioceptive şi dureroase);
– realizează protecţia mecanică (sub formă de membrană de înveliş) şi apărare antiinfecţioasă (prin funcţia macrofagă);
– secretă lichidul sinovial;
– participă la sinteza acidului hialuronic din lichidul sinovial;
– filtrează trecerea unor substanţe din sânge în lichidul sinovial şi asigură absorbţia unor substanţe din lichidul sinovial în sânge;
– este element plastic: umple golurile dintre suprafeţele articulare;
– intervine în reglarea temperaturii şi a presiunii intraarticulare.

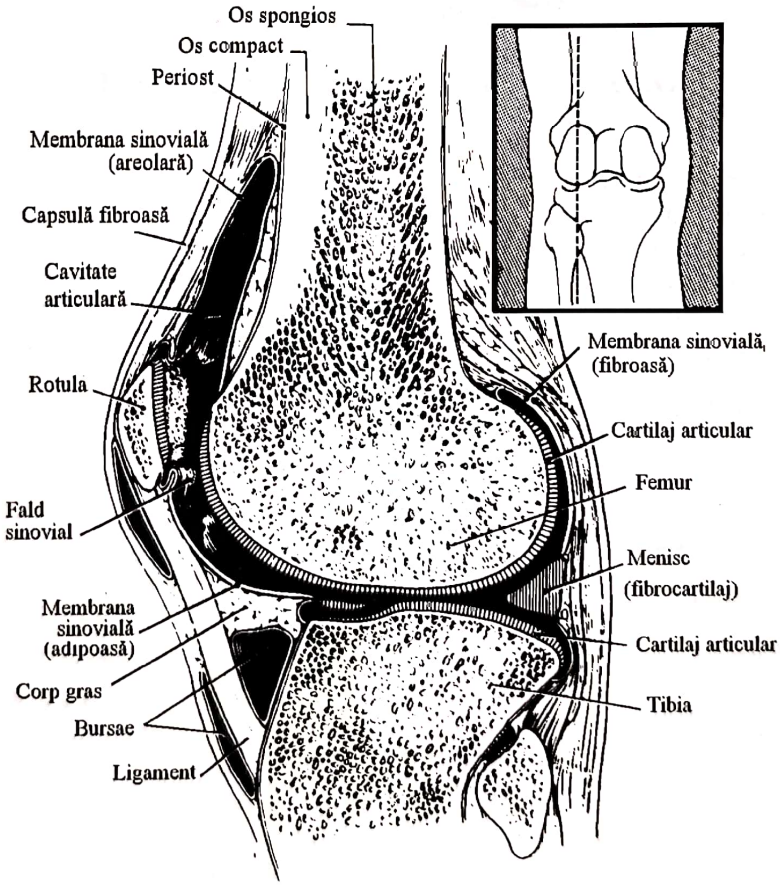


Figura 9.4. Organizarea funcţională a articulaţiei genunchiului cu prezentarea elementelor articulare componente în secţiune sagitală după planul din medalion (după M.J. Swenson şi W.O. Reece – *Dukes' Physiology of domestic animals*. 11th Ed., Cornell University Press, Ithaca, 1993.

Scanned with OKEN Scanner

În ansamblu lor, articulaţiile îndeplinesc următoarele roluri:
1. postural, prin participarea la menţinerea poziţiei corpului;
2. kinetic, contribuind la mişcarea unor segmente corporale în raport cu altele;
3. locomotor, prin participarea la deplasarea întregului corp ;
4. amortizarea presiunii şi şocurilor mecanice, prin proprietăţile de compresibilitate, elasticitate şi porozitate.

LUBRIFIEREA SUPRAFEŢELOR ARTICULARE

Lichidele care lubrifiază suprafeţele articulaţiilor mobile sunt reprezentate de lichidul sinovial şi lichidul exudat din cartilajele articulare în timpul compresiunii. Lichidul sinovial este de culoare galben-pai, filant, cu compoziţie asemănătoare unui ultrafiltrat plasmatic la care se adaugă leucocite (300/mm^3). Lichidul sinovial are rol de lubrifiant al suprafeţelor articulare şi de hrănire, prin imbibiţie, a cartilajului articular. Substanţele din lichidul sinovial care contribuie la proprietăţile sale lubrifiante sunt acidul hialuronic şi o glicoproteină cunoscută sub numele de *lubricină*. Ambele substanţe sunt secretate de membrana sinovială şi contribuie la lubrifierea suprafeţelor articulare în timpul mişcărilor asociate cu o compresiune minimală a cartilajului articular.

În cazul mişcărilor asociate cu compresiuni puternice ale cartilajului articular, lichidul sinovial este îndepărtat de pe cartilajele articulare, suprafeţele articulare fiind lubrifiate în acest caz de către lichidul exudat din cartilaje prin compresiunea acestora. Lubrifierea asigurată de către lichidul din cartilaje este cunoscută sub numele de lubrifiere „plângătoare". Cartilajul articular conţine un procent ridicat de lichid extracelular (este hiperhidratat), exudând acest lichid sub acţiunea forţelor de presiune.

FIZIOLOGIA MUŞCHILOR SCHELETICI

Muşchii scheletici reprezintă aproximativ 50% din masa corporală şi au ca funcţie primară realizarea mişcării. Muşchii scheletici participă la realizarea locomoţiei, a staţiunii, a mecanicii respiratorii şi la producerea de căldură. Ei constituie totodată un rezervor de proteină pentru organism (vezi *Metabolismul*).

Clasificarea muşchilor scheletici se face pe baza proprietăţilor funcţionale şi metabolice ale miofibrelor din structura lor. Sunt recunoscute trei tipuri de miofibre scheletice (tabelul 9.1). Fibrele rapid contractile sunt mai mari şi au reticul sarcoplasmic puternic dezvoltat, ceea ce le permite eliberarea rapidă a ionilor de calciu. Aceleaşi fibre sunt mai slab aprovizionate cu sânge datorită faptului că sunt mai puţin dependente de metabolismul aerob. Fibrele lent contractile sunt mai mici, mai abundent irigate, mai bogate în mitocondrii şi în mioglobină. Aceste fibre sunt mai rapid adaptabile la contracţiile de lungă durată ale muşchilor antigravitaţionali.

Tabelul 9.1

Diferenţe între cele trei tipuri de fibre musculare striate scheletice
(după Y. Ruckebush, L.P. Phaneuf şi R. Dunlop, 1991 şi Saunders, 2002)

Specificare	**Tip I** (lente, oxidative)	**Tip IIA** (rapide, oxidative-glicolitice)	**Tip IIB** (rapide, glicolitice)
Rezistenţa la oboseală	Mare	Intermediară	Mică
Capacitatea glicolitică	Scăzută	Medie	Mare
Capacitatea oxidativă	Mare	Medie	Scăzută
Viteza de contracţie	Lentă	Moderat rapidă	Foarte rapidă
Forţa de contracţie	Mică	Medie	Foarte mare
Densitatea mitocondriilor	Mare	Mare	Mică
Rezervele energetice majore	Trigliceride	PC[a], glicogen	PC, glicogen
Localizarea nucleilor	Periferică	Periferică	Centrală
Dimensiunile neuronilor motori	Mici	Medii	Foarte mari
Vascularizaţia capilară	Puternică	Medie	Slabă

Scanned with OKEN Scanner

[a] fosfocreatină

Deoarece muşchii lent contractili sunt mai bogaţi în hemoglobină, ei sunt denumiţi muşchi roşii, în timp ce muşchii rapid contractili sunt denumiţi muşchi albi. Obişnuit, în masa musculară există un amestec al celor două tipuri de fibre, proporţia variind. Proporţia dintre cele două tipuri de fibre poate fi schimbată ca urmare a variaţiilor de efort muscular (antrenament).

ORGANIZAREA FUNCŢIONALĂ A MUŞCHIULUI SCHELETIC

Muşchii scheletici sunt alcătuiţi în principal din celulele contractile, **miofibre**, grupate în fascicule. Fiecare miofibră este înconjurată de un strat fin de ţesut conjunctiv denumit *endomisium*. Întregul fascicul de miofibre la rândul său este înconjurat de un strat de ţesut conjunctiv denumit *perimisium* care este ceva mai gros decât endominium. Întregul muşchi este acoperit de ţesut conjunctiv denumit *epimisium* (fig. 9.5).

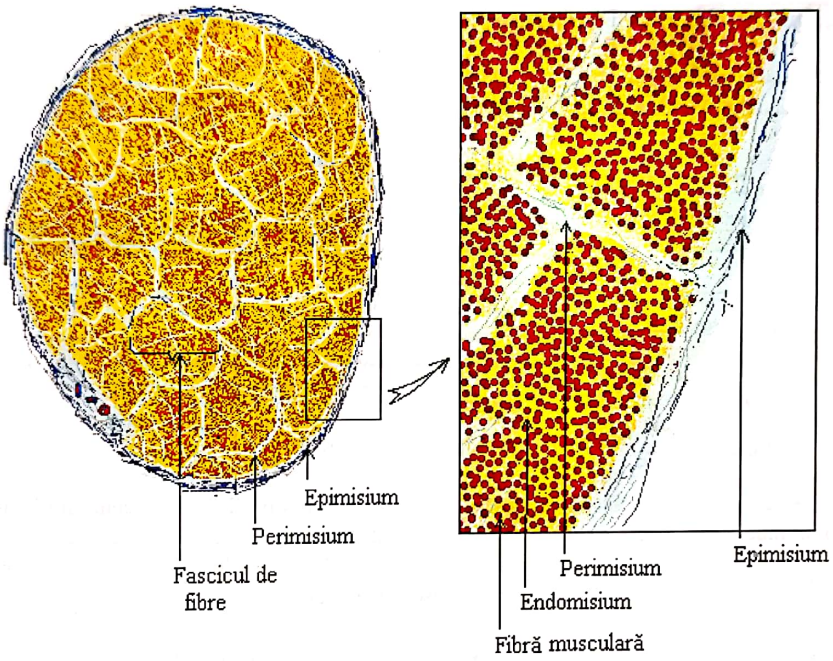


Figura 9.5. Organizarea funcţională a muşchiului striat scheletic. La exterior, muşchiul este acoperit cu un strat de ţesut conjunctiv, *epimisium*. Fibrele musculare sunt înconjurate de un strat fin de ţesut conjunctiv, *endomisium*, iar fasciculele de fibre sunt delimitate de *perimisium* (original).

ORGANIZAREA FUNCŢIONALĂ A FIBREI MUSCULARE STRIATE SCHELETICE

Fibra musculară scheletică este o celulă polinucleată cu nuclei aşezaţi la periferia celulei, interiorul fibrei fiind ocupat în majoritate de structuri speciale denumite miofibrile, cu rol esenţial în realizarea principalei funcţii a muşchiului: contracţia (fig. 9.6). Fibra musculară striată prezintă următoarele particularităţi structurale implicate în mecanismul contractil: sistemul tubular transvers, reticulul sarcoplasmic şi unitatea contractilă sarcomeră. Sistemul tubular transvers este reprezentat de invaginaţii ale sarcolemei în sarcoplasmă sub forma unor tubuli care trec printre miofibrile şi vin în contact în „T" cu cisternele terminale ale reticulului sarcoplasmic, alcătuind aşa-zisa „triadă". Tubulii transverşi sunt poziţionaţi perpendicular pe axul fibrei musculare. Reticulul sarcoplasmic formează o reţea de canale longitudinale cu dilataţii (cisterne) în zona benzilor Z, unde se creează „triada" cu rol în cuplarea excitaţiei cu contracţia (eliberarea/depozitarea Ca^{2+} din/în cisterne în ciclul excitaţie/contracţie). Reticulul sarcoplasmic este poziţionat paralel cu miofibrilele.

Scanned with OKEN Scanner

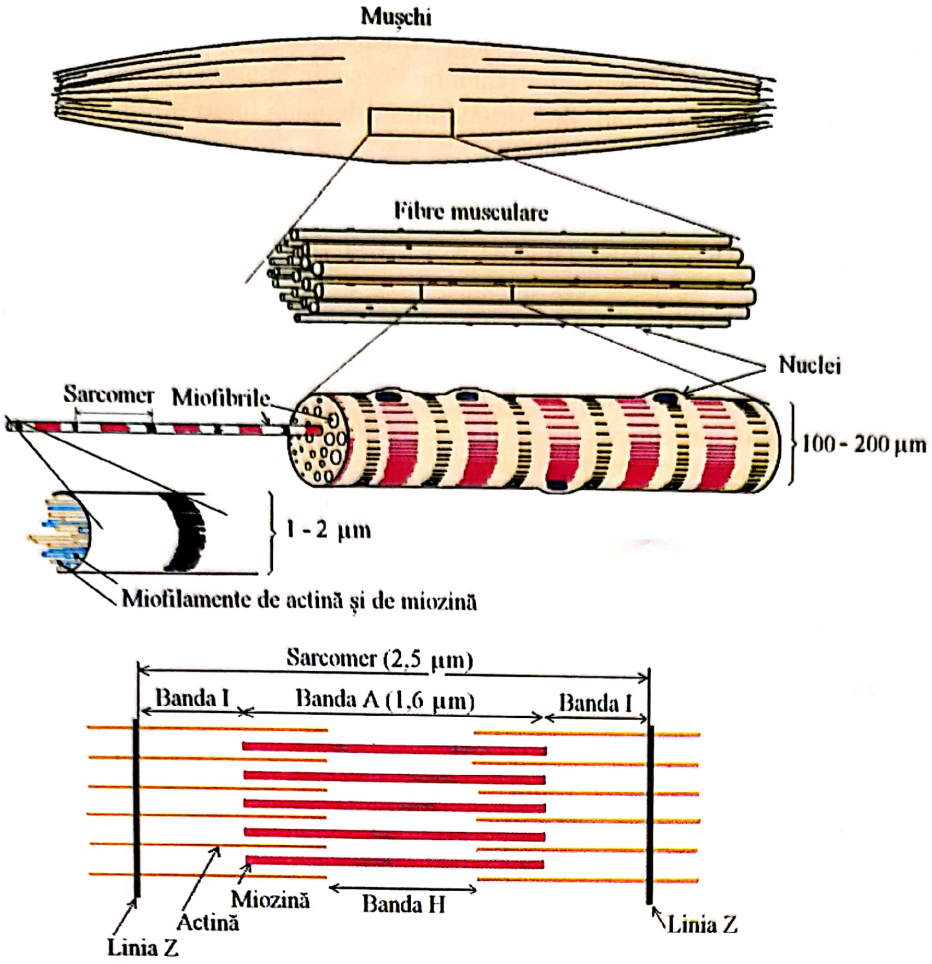


Figura 9.6. Organizarea funcțională a fibrei musculare scheletice și a miofibrilelor. Mușchiul are în alcătuire miofibre, celule musculare multinucleate, iar acestea conțin miofibrile. Unitatea structurală a miofibrilei este sarcomerul, alcătuit, în principal, din proteine contractile (miofilamente de actină și miofilamente de miozină) și proteine reglatoare ale contracției musculare (original).

Unitatea contractilă sarcomeră. O fibră musculară striată conține de la câteva sute la câteva mii de *miofibrile*, aranjate paralel cu lungimea fibrei. Fiecare miofibrilă este alcătuită din unități contractile numite *sarcomere*. În structura sarcomerului, microscopul optic relevă o bandă A (anizotropă), alcătuită din miozină, încadrată de două benzi semitransparente I (izotrope) formate din filamente de actină, tropomiozină și troponină delimitate de striile Z. Banda A este străbătută de banda H slab refringentă pe care solidarizarea miozinei prin legături transversale determină linia M. Succesiunea benzilor și situarea lor la același nivel în toate miofibrele creează aspectul transversal *striat* al mușchiului, de unde și denumirea de *mușchi striat*.

PROTEINELE MIOFIBRILARE

Sunt recunoscute două tipuri fiziologice de proteine miofibrilare: contractile (miozina și actina) și reglatoare (troponina și tropomiozina).

Miozina este o proteină fibrilară cu greutatea moleculară de aproximativ 450 kD. Miozina constituie filamentele groase ale sarcomerului. Ea este alcătuită din patru unități polipeptidice, două unități grele și două unități ușoare (în mușchii lenți) sau șase unități polipeptidice, două grele și patru ușoare (în mușchii rapizi) legate necovalent (fig. 9.7).

Fiecare moleculă de miozină prezintă o coadă filamentoasă și un cap globular. Filamentele cozii sunt răsucite în helix.

Scanned with OKEN Scanner

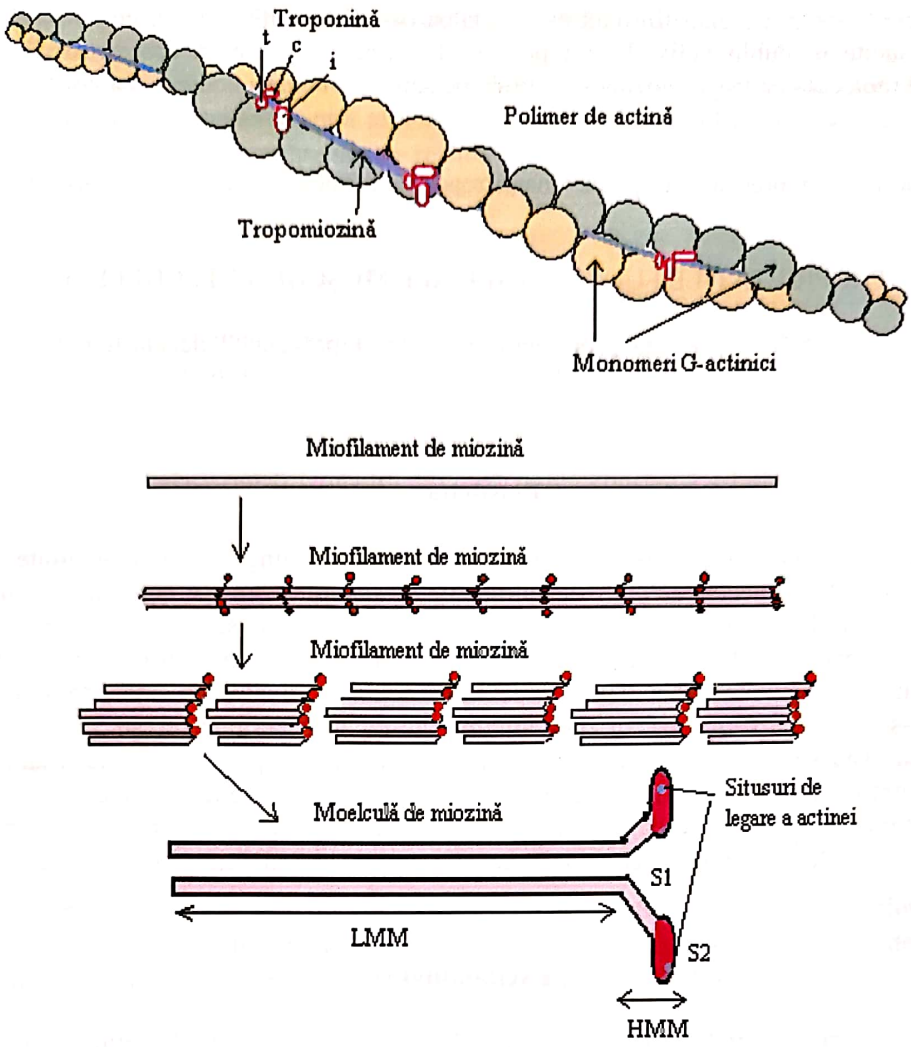


Figura 9.7. Organizarea structurală a miofilamentelor de actină şi a celor de miozină. *Sus*: filament de actină alcătuit din două lanţuri de actină F şi două lanţuri de tropomiozină adăpostite în jgheaburile delimitate de lanţurile F-actinice. Troponina, alcătuită din subunităţile t, c şi i, leagă tropomiozina de F-actină şi prezintă totodată un situs de legare a Ca^{2+}. *Jos*: miofilament de miozină cu relevarea unităţilor structurale: moleculele de miozină, ce formează la suprafaţa miofilamentului punţile transversale: LHH – *low meromyosin*, HMM – *heavy meromyosin*; S1 şi S2 – situsuri de legare a actinei (original).

Digestia cu tripsină a moleculei de miozină relevă o meromiozină uşoară (*low meromyosin*, LMM) şi o meromiozină grea (*heavy meromyosin*, HMM). Papaina separă HMM într-un segment S1 şi un segment S2. Fiecare segment S1 prezintă câte două domenii moleculare: unul pentru legarea ATP, iar celălalt pentru legarea actinei. Cozile miozinice sunt fixate pe linia M, iar capetele sunt orientate în sens opus. În repaus, miozina leagă ATP şi Mg^{2+}. Moleculele de miozină formează proeminenţe la suprafaţa filamentelor groase, numite *punţi transversale* (Godth, 1996). Punţile transversale conţin domeniile ce leagă monomerii de actină în procesul de contracţie musculară.

Actina este o proteină globulară monomer cu greutatea moleculară de aproximativ 42 kD (G-actina). Fiecare monomer G-actinic poate lega un Ca^{2+} şi o moleculă de ATP. În prezenţa sărurilor neutre (KCl) şi a energiei furnizate de ATP, monomerii G-actinici polimerizează. Catenele polimerice se leagă câte două în helix formând polimeri fibroşi (F-actina) fixaţi pe linia Z. O catenă helicoidală F-actinică încorporează aproximativ 350 molecule G-actinice.

Troponina este o proteină globulară cu greutatea moleculară de aproximativ 70 kD, cu trei subunităţi (TnC, TnI şi TnT). TnC leagă ionii de calciu. TnI inhibă interacţiunea actinei cu miozina. TnT ancorează molecula de troponină de cea de tropomiozină. Troponina formează împreună cu tropomiozina şi Ca^{2+} un complex cu rol în polimerizarea moleculelor de G-actină şi în interacţiunea actină-miozină.

Scanned with OKEN Scanner

Tropomiozina este o proteină fibrilară cu greutatea de aproximativ 70 kD, compusă din două catene polipeptidice răsucite în dublu helix. Pe un polimer F-actinic se ataşează aproximativ 50 molecule de tropomiozină. O moleculă de tropomiozină se întinde pe şapte monomeri actinici. La concentraţii scăzute de Ca^{2+}, tropomiozina interferează împreună cu troponina punţile transversale ale actinei, favorizând relaxarea musculară.

Polimerii de actină împreună cu tropomiozina şi troponina formează filamentele subţiri ale sarcomerului.

PROPRIETĂŢILE FUNCŢIONALE ALE MUŞCHIULUI SCHELETIC

Muşchiul striat scheletic prezintă proprietăţi specifice, reprezentate de elasticitate, contractilitate şi tonicitate, şi proprietăţi fundamentale: metabolism, excitabilitate, permeabilitate electrică, polaritate electrică şi troficitate.

Elasticitatea

Elasticitatea musculară este proprietatea muşchiului de a se lungi în anumite limite şi a reveni la dimensiunile iniţiale după încetarea forţei de întindere. *In situ* muşchiul se comportă ca un corp perfect elastic în timp ce muşchiul izolat prezintă o elasticitate imperfectă, conservând o anumită întindere. La o întindere de trei ori mai mare faţă de lungimea de repaus (lungimea la care muşchiul dezvoltă tensiunea de contracţie maximală) muşchiul scheletic se rupe. Sub acţiunea unei forţe mici, muşchiul scheletic se alungeşte fără a-şi modifica tensiunea. În zona lungimii de repaus, tensiunea creşte progresiv cu întinderea muşchiului, în această situaţie muşchiul prezentând o „elasticitate imperfectă". Îndepărtarea ATP duce la pierderea elasticităţii şi la instalarea rigidităţii musculare. Elasticitatea este legată de discurile clare, care prin tracţiune se alungesc. Ea are rolul de a amortiza contracţiile bruşte, evitând apariţia unor rupturi musculare, şi de a fuziona secusele elaborate în contracţia tetanică îmbunătăţind astfel randamentul contracţiei musculare.

Excitabilitatea

Excitabilitatea este proprietatea muşchilor de a răspunde prin contracţie la acţiunea agenţilor excitanţi. Excitanţii pot fi *naturali* (influx nervos) sau *artificiali* (curent electric). Excitarea electrică a muşchiului se poate face prin intermediul nervului său motor (excitare *indirectă*) sau prin aplicarea stimulilor direct pe muşchi (excitare *directă*). Stimulii subliminali produc excitaţie prin repetarea lor frecventă, datorită fenomenului de sumaţie. Muşchiul în întregime manifestă o gradare a efectului mecanic în funcţie de intensitatea excitantului. Fibra musculară şi unitatea motorie declanşează un răspuns maxim odată ce pragul liminal a fost atins (legea „tot sau nimic").

Generarea potenţialului de acţiune în fibra musculară este însoţită de variaţii ale excitabilităţii cu trecerea printr-o perioadă refractară absolută, urmată de perioada refractară relativă. Denervarea fibrei musculare determină, pe lângă atrofie, o excitabilitate anormală şi o creştere a sensibilităţii la acetilcolină.

Tonusul

Ca proprietate legată direct de funcţia contractilă, tonusul muscular este starea de tensiune (semicontracţie) a muşchilor *in situ*. Tonusul muscular este întreţinut reflex. Fusurile neuromusculare sunt supuse permanent unor tracţiuni uşoare emiţând continuu salve de impulsuri spre motoneuronii medulari, creându-se presiunea de depolarizare care duce la contracţia fibrelor extrafusale. Reflexul medular se află sub influenţa centrilor supramedulari din trunchiul cerebral, nucleii bazali, formaţia reticulată şi cerebel. Tonusul postural constă în contracţia izometrică a muşchilor „antigravitaţionali" (extensorii membrelor, ai capului, ai coloanei vertebrale), care menţin poziţia normală a corpului. Elongaţia acestor muşchi cu mai puţin de 1% provoacă, prin excitarea proprioceptorilor, contracţia reflexă a muşchilor posturali, constituind reflexe miotatice.

Scanned with OKEN Scanner

Permeabilitatea şi polaritatea electrică

Permeabilitatea electrică a sarcolemei este proprietatea acesteia de a permite trecerea dirijată prin traversul său a diferiţilor ioni în scopul realizării polarităţii sale electrice. Polaritatea electrică determină la rândul ei formarea potenţialului membranar de repaus în valoare de la –70 la –90 mV. Din polarizarea fiecărei miofibre rezultă polarizarea muşchiului în ansamblu.

Contractilitatea

Contractilitatea este capacitatea muşchiului de a dezvolta o tensiune mecanică la extremităţile sale, însoţită sau nu de scurtarea acestuia şi de alte manifestări fizico-chimice şi histomorfologice care pregătesc, însoţesc şi urmează procesul contracţiei propriu-zise. Contracţia musculară se obiectivează printr-o activitate electrică (fenomen biofizic de deplasare de ioni) care precede pe cea fizico-chimică (de reacţie între actină şi miozină). Contracţiile musculare pot fi izometrice (cu păstrarea constantă a lungimii muşchiului), izotonice (cu menţinerea constantă a tonusului) sau mixte.

INERVAŢIA MUŞCHILOR SCHELETICI

Muşchii scheletici prezintă inervaţie dublă: somatică (senzitivă şi motorie) şi vegetativă (simpatică şi parasimpatică). Fibrele nervoase somatice motorii şi senzitive pătrund în muşchi prin „punctul motor", în timp ce fibrele vegetative simpatice şi parasimpatice pătrund pe calea plexurilor perivasculare.

Inervaţia senzitivă. Fusul neuromuscular şi organul tendinos Golgi

Muşchii scheletici prezintă două sisteme de receptori: unul pentru detectarea variaţiilor de lungime iar celălalt pentru detectarea variaţiilor de tensiune ale muşchilor. Aceste două sisteme de receptori sunt reprezentate de fusurile musculare şi, respectiv, de organele tendinoase Golgi.

Organizarea funcţională a fusului muscular

Formaţiune receptoare dispusă paralel cu fibrele musculare extrafusale, fusul muscular furnizează informaţii privitoare la alungirea instantanee a muşchiului. Fusul muscular este o structură receptoare încapsulată, fusiformă (de unde şi numele) ce conţine câteva celule musculare de tip scheletic. Aceste celule sunt denumite fibre musculare intrafusale. Fibrele intrafusale sunt de două feluri: 3–10 fibre intrafusale „groase", cu nucleii masaţi în treimea mijlocie a celulei, şi 2–5 fibre intrafusale „subţiri", cu nucleii dispuşi pe axul celulei. Striaţiunea fibrelor intrafusale este puţin aparentă. Fibrele intrafusale sunt de dimensiuni reduse şi contribuie foarte puţin la scurtarea muşchiului. În schimb, contracţia lor are un efect dramatic asupra receptorului. Fibrele musculare ce determină scurtarea (majoritatea fibrelor muşchiului) sunt denumite fibre extrafusale. Fibrele extrafusale leagă cele două extremităţi tendinoase ale muşchiului: cea de origine şi cea de inserţie. Fibrele intrafusale sunt mai scurte dar sunt conectate funcţional la ambele extremităţi tendinoase prin intermediul ţesutului conjunctiv. Fibrele intrafusale conţin proteine contractile la extremităţile lor, nu şi în regiunea ecuatorială. De aceea, numai extremităţile lor se pot contracta. Inervaţia senzitivă a fibrelor intrafusale este asigurată de aferenţe de tip I ataşate fibrelor „groase", prin care sunt transmise informaţiile kinestezice musculare de întindere instantanee şi de variaţie a lungimii şi vitezei de scurtare a muşchiului, şi aferenţe de tip II ataşate fibrelor „subţiri", pentru semnalarea doar a alungirii instantanee a muşchiului. Regiunea contractilă, polară, a fibrelor intrausale este inervată motor de către axonii neuronilor γ ce se termină „în placă" pe fibrele „groase" (axoni γ „dinamici") şi „quadrilat" pe fibrele subţiri (axoni γ „statici"). Cu puţine excepţii, neuronii motori γ inervează numai fibrele intrafusale, iar neuronii motori α inervează numai fibrele extrafusale.

Scanned with OKEN Scanner

Fiziologia fusului muscular

Alungirea zonei sale ecuatoriale determină apariţia potenţialului de acţiune în terminaţiile senzitive ale fusului muscular. Alungirea zonei ecuatoriale a fibrelor intrafusale are loc pe două căi. Prima cale este cea a alungirii muşchiului din structura căruia fac parte, alungire care va determina şi întinderea zonei ecuatoriale a fibrelor musculare intrafusale. A doua cale de alungire a zonei ecuatoriale a fibrelor intrafusale este cea a contracţiei propriilor extremităţii ca răspuns la stimularea neuronilor γ. Indiferent de cale, alungirea zonei ecuatoriale a fibrelor intrafusale determină apariţia potenţialului de acţiune în terminaţiile nervoase senzitive din această zonă, potenţial a cărui frecvenţă este direct proporţională cu gradul de alungire. Terminaţiile senzitive detectează nu numai schimbările de alungire din timpul fazei dinamice a contracţiei musculare, ci şi starea permanentă de alungire a muşchiului. Potenţialul de acţiune astfel format se transmite SNC. Printr-un reflex monosinaptic, excitaţiile sunt transmise neuronilor α şi, pe această cale, transformate în influx motor pentru fibrele extrafusale. Contracţia fibrelor extrafusale va avea ca efect scurtarea zonei ecuatoriale a fibrelor intrafusale. Această scurtare va determina dispariţia potenţialului de acţiune din receptorii fusului (sistem *feedback* negativ). Reflexul de întindere a muşchilor, numit şi reflex miotatic, se bazează tocmai pe contracţia reflexă a muşchiului în urma întinderii zonei ecuatoriale a fibrelor intrafusale. Acest reflex este prezent la toţi muşchii, dar este mai puternic manifestat la muşchiul cvadriceps femural. Contracţia fibrelor extrafusale iniţiată reflex, pe calea neuronilor γ, constituie bucla γ. **Bucla** γ este alcătuită din secvenţa: fibre intrafusale cu zona ecuatorială, fibrele senzitive aferente neuronul senzitiv medular cu sinapsa excitatoare, neuronul γ, sinapsa acestuia cu neuronul α, calea motorie a neuronului α către fibrele extrafusale ale aceluiaşi muşchi.

Importanţa inervaţiei γ a fibrelor intrafusale este totuşi controversată, constituind unicul caz de inervaţie motorie a unui receptor. Contracţia fibrelor intrafusale determină scurtarea extremităţilor lor polare în timp ce zona ecuatorială se alungeşte. Contracţia simultană a fibrelor intrafusale concomitent cu contracţia fibrelor extrafusale permite receptorului să rămână sensibil la o întindere bruscă a muşchiului.

Organele tendinoase Golgi

Organele tendinoase Golgi sunt structuri alungite, subţiri, capsulate, amplasate în structura tendonului, în serie faţă de fibrele extrafusale ale muşchiului. Organele tendinoase Golgi posedă numai inervaţie senzitivă, lipsind inervaţia motorie. Organele tendinoase Golgi sunt amplasate în serie faţă de fibrele musculare extrafusale şi detectează tensiunea musculară. Datorită amplasării în serie faţă de fibrele musculare extrafusale, contracţia muşchiului determină întinderea organelor tendinose Golgi, cu apariţia potenţialului de acţiune ce este transmis SNC. Frecvenţa potenţialelor de acţiune este direct proporţională cu gradul de tensiune al muşchiului. Spre deosebire de organele tendinoase Golgi, fusurile musculare sunt amplasate paralel faţă de fibrele musculare extrafusale astfel încât, când acestea se contractă reduc frecvenţa potenţialului de acţiune format în fus. Potenţialul de acţiune format în fus ajunge în SNC unde determină formarea în neuronii α a potenţialului postsinaptic excitator. Potenţialul de acţiune format în organele tendinoase Golgi are efect opus: determină formarea unui potenţial postsinaptic inhibitor în neuronii α, ceea ce determină inhibarea contracţiei fibrelor musculare extrafusale.

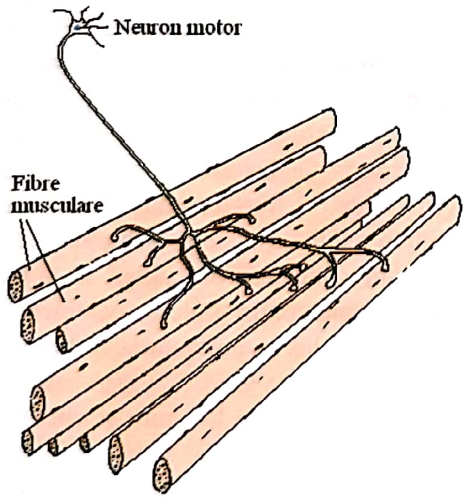


Figura 9.8. Unitate motorie: un neuron motor α-medular şi fibrele musculare scheletice inervate de acesta. Pe schemă se observă ramificaţiile terminalului axonal, fiecărei fibre musculare inervate fiindu-i distribuită câte o ramificaţie (original).

Inervaţia motorie

Fiecare fibră musculară extrafusală este inervată motor direct de către o ramificaţie a terminalului axonal al unui neuron motor α. Motoneuronii α fazici inervează fibrele musculare cu contracţie rapidă (mişcare) iar cei tonici – fibrele musculare cu contracţie lentă (tonus). Neuronul motor împreună cu fibrele musculare inervate de ramificaţiile sale axonale constituie „unitatea motorie" (fig. 9.8). O unitate motorie conţine de la aproximativ 10 fibre musculare (muşchii oculomotori) la 200 fibre

Scanned with OKEN Scanner

(muşchii antigravitaţionali sau cei implicaţi în realizarea unor mişcări grosiere). Fiecare fibră musculară este inervată de un singur neuron motor. Forţa de contracţie a muşchiului creşte cu numărul unităţilor motorii contractate, fenomen cunoscut sub numele de *sumaţie spaţială*. În cadrul aceleiaşi unităţi motorii forţa de contracţie creşte prin creşterea frecvenţei potenţialelor de acţiune (*sumaţie temporală*). Contracţia muşchiului este maximală când sunt activate simultan toate unităţile sale motorii.

Neuronii motori inferiori şi neuronii motori superiori

Neuronul motor α este o celulă nervoasă localizată în sistemul nervos central (SNC), al cărei axon se alătură nervilor periferici şi se sinapsează cu fibrele musculare scheletice extrafusale. Axonul acestui neuron constituie calea finală prin care SNC comandă contracţia muşchilor scheletici. Neuronul motor γ este localizat tot în SNC dar axonul său inervează fusul muscular. Neuronii motori α şi γ constituie **neuronii motori inferiori**.

Leziunile neuronilor motori inferiori se manifestă clinic prin:

1. *Paralizie*. Leziunile neuronilor motori inferiori duc la imposibilitatea formării potenţialului de acţiune spre fibra musculară. Astfel, deşi centrii superiori comandă contracţia musculară, mesajul nu ajunge la muşchi, apărând paralizia flască, cu absenţa totală a contracţiei musculare.
2. *Atrofie*. Atrofia musculară începe după câteva zile de la realizarea leziunii neuronilor motori inferiori. Cauza atrofiei este controversată. Atrofia de denervaţie poate fi evitată prin stimularea electrică a muşchiului.
3. *Dispariţia reflexelor segmentare*. Reflexele segmentare implică existenţa neuronului motor α în arcul reflex. Reflexe cum ar fi cel patelar, achilean etc. dispar datorită distrugerii porţiunii nervoase motorii a arcului reflex.

Neuronii motori superiori sunt situaţi tot în SNC şi influenţează neuronii motori inferiori. Neuronii motori superiori sunt sistematizaţi în: sistemul piramidal, sistemul extrapiramidal şi cerebel. Neuronii motori superiori prezintă terminaţii axonale care se sinapsează cu neuronii motori inferiori.

Leziunile neuronilor motori superiori se manifestă prin semne clinice diferite de cele provocate de leziunile neuronilor motori inferiori:

1. *Mişcări necoordonate*, în funcţie de localizarea leziunii: rigiditate, mers în manej, inabilitatea animalului de a-şi controla poziţia picioarelor (tulburări proprioceptive) etc.;
2. *Absenţa atrofiei*. Deoarece neuronii motori inferiori nu sunt lezaţi, muşchii nu se atrofiază;
3. *Păstrarea reflexelor segmentare*. Deoarece arcul reflex segmentar nu este întrerupt, reflexe cum ar fi cel patelar se păstrează.

Pentru *Controlul cervical al posturii şi locomoţiei*, vezi capitolul *Sistemul nervos*.

JONCŢIUNEA NEUROMUSCULARĂ

Neuronul motor intră în contact cu fibra musculară scheletică prin intermediul unei structuri specializate denumite *joncţiune neuromusculară* sau *placă motorie*. Joncţiunea neuromusculară corespunde unei diferenţieri structurale şi funcţionale a sarcolemei în zona de contact cu ramificaţia terminală axonică.

Joncţiunea neuromusculară prezintă o membrană presinaptică neuronală, o fantă sinaptică şi o membrană postsinaptică (fig. 9.9). Membrana presinaptică este reprezentată de extremitatea terminaţiei axonale (buton sinaptic). Butonul axonal terminal depozitează un mare număr de vezicule sinaptice care conţin mediatorul chimic, în acest caz acetilcolina. Extremitatea axonală conţine de asemenea, mitocondrii, ceea ce indică derularea unui intens metabolism în citoplasma nervoasă, în vederea sintezei de acetilcolină ce va fi ulterior absorbită în vezicule. Spaţiul sinaptic este delimitat de cele două membrane, pre- şi post-sinaptică. Acest spaţiu este denumit şi fantă sinaptică, distanţa dintre cele două membrane care îl delimitează fiind de 20–30 nm. Membrana postsinaptică este reprezentată de sarcolemă, mult îngroşată şi cu multiple invaginări, cu rol de creştere a mărimii suprafeţei. În membrana postsinaptică sunt localizaţi receptorii pentru acetilcolină. Localizarea neurotransmiţătorului numai în butonul axonal terminal şi a receptorului numai în membrana post-sinaptică asigură sensul unic de transmitere a informaţiei prin joncţiunea neuromusculară. Rolul sinapsei neuromusculare este de a transmite mesajul potenţialului de acţiune unidirecţional între ter-

Scanned with OKEN Scanner

minaţia nervoasă motorie şi fibra musculară cu frecvenţa şi amplitudinea stabilite de sistemul nervos. Unda de depolarizare ajunsă la extremitatea axonală determină, în prezenţa unei concentraţii suficiente a Ca^{2+}, fuzionarea veziculelor de acetilcolină cu membrana presinaptică şi eliberarea acetilcolinei în spaţiul sinaptic.

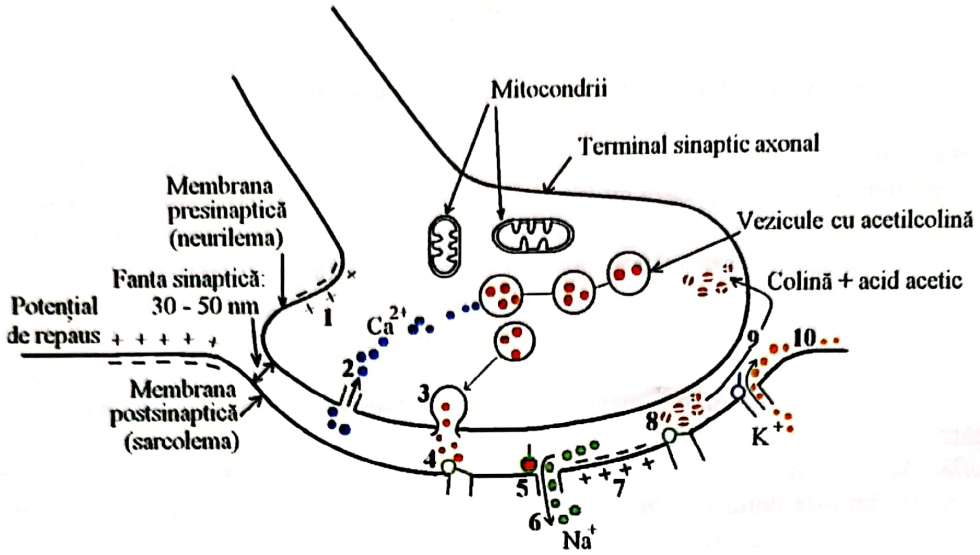


Figura 9.9. Joncţiunea neuromusculară şi etapele transmiterii sinaptice: 1. potenţialul de acţiune axonal ajunge la terminalul presinaptic; 2. canalele membranare de Ca^{2+} se deschid, are loc influxul de Ca^{2+}; 3. Ca^{2+} determină eliberarea prin exocitoză a veziculelor cu mediator chimic; 4. moleculele de mediator chimic (acetilcolină, Ach) difuzează în fanta sinaptică şi se cuplează cu receptorii specifici postsinaptici; 5. canalele de Na^+ se deschid; 6. are loc influxul de Na^+; 7. se formează potenţialul de acţiune sarcolemal; 8. moleculele de Ach sunt descompuse prin acţiunea colinesterazei, canalele de Na^+ se închid; 9. colina şi acidul acetic rezultate din descompunerea Ach sunt retrase în terminalul sinaptic; 10. efluxul de K^+ restabileşte potenţialul de repaus (original).

După eliberarea neurotransmiţătorului, membrana veziculelor este reciclată în citoplasma terminaţiei axonale în vederea reumplerii cu mediator. Acetilcolina eliberată difuzează în spaţiul sinaptic ajungând în contact cu receptorii care controlează deschiderea canalelor ionice ligant-dependente din membrana postsinaptică. Legarea acetilcolinei de receptorii postsinaptici determină deschiderea canalelor cationice de Na^+, astfel că Na^+ difuzează în miofibră, ceea ce produce depolarizarea sarcolemei şi apariţia potenţialului „de placă" de 20 mV ce se propagă în toate direcţiile (potenţial de acţiune). Acetilcolina este hidrolizată de acetilcolinesterază în aproximativ o milisecundă cu formare de colină şi acid acetic ce se retrag în butonul terminal unde participă la resinteza acetilcolinei sub acţiunea colinacetilazei. Transmisia prin placă se realizează cu 10^{-17} M de acetilcolină ($1{,}6 \times 10^{-2}$ pg acetilcolină). Deoarece acetilcolina este descompusă la scurt timp după cuplarea cu receptorii membranari, efectul ei dispare, iar pe membrana postsinaptică se reinstalează potenţialul de repaus. Un nou potenţial de acţiune al fibrei nervoase va determina un nou potenţial de acţiune al sarcolemei. De regulă raportul dintre potenţialele de acţiune nervoase şi cele musculare este de 1/1. Potenţialul de acţiune al fibrei musculare se propagă pe toată suprafaţa acesteia, inclusiv prin sistemul tubular transvers transmiţând semnalul contracţiei musculare în profunzimea miofibrei.

FACTORI CARE AFECTEAZĂ TRANSMITEREA NEUROMUSCULARĂ

Transmiterea neuromusculară se realizează cu un consum mai ridicat de energie decât propagarea influxului nervos de-a lungul fibrelor nervoase. Aceasta implică un consum mai ridicat de oxigen. Diferite substanţe pot afecta transmiterea neuro- musculară:

– **Ca^{2+}**: deoarece calciul din mediul extracelular este necesar pentru mobilizarea şi fuziunea veziculelor cu mediator cu membrana presinaptică, modificarea concentraţiei calciului extracelular afectează numărul de vezicule eliberate de fiecare potenţial de acţiune. Creşterea concentraţiei calciului extracelular determină

creşterea numărului de vezicule cu mediator eliberate. Invers, scăderea concentraţiei calciului extracelular scade numărul de vezicule eliberate. O concentraţie prea scăzută a calciului extracelular poate modifica transmiterea neuromusculară;

– **Mg^{2+}**: magneziul extracelular acţionează opus calciului. Creşterea magneziului extracelular scade numărul de vezicule cu mediator eliberate de către potenţialul de acţiune, în principal pe baza scăderii influxului calciului în terminalul axonal. Astfel, o concentraţie ridicată a magneziului extracelular poate conduce la modificarea transmiterii neuromusculare (ceea ce trebuie avut în vedere în cazul tratamentelor cu săruri de magneziu). Invers, scăderea magneziului extracelular creşte numărul de vezicule eliberate;

– **toxina botulinică**, produsă de bacilul anaerob *Clostridium botulinum*, blochează eliberarea neurotransmiţătorului. Aceasta conduse la paralizie musculară care poate conduce la moarte când atinge muşchii respiratori;

– **toxina păianjenului văduva neagră**, ca şi toxina botulinică, modifică eliberarea de mediator. Efectul acesteia este însă opus celei al toxinei botulinice, determinând o eliberare excesivă de vezicule cu neurotransmiţător, ceea ce cauzează spasme musculare;

– **inhibitori competitivi ai receptorilor postsinaptici**. Aceştia sunt substanţe care se combină cu receptorii postsinaptici pentru acetilcolină dar nu determină deschiderea canalelor ionice. Un exemplu este d-tubocurarina (curara, toxina „săgeţilor otrăvite" ale pieilor roşii). Dozele mari de d-tubocurarină pot ocupa suficienţi receptori pentru acetilcolină pentru a determina paralizie musculară. Din fericire este necesară ocuparea a peste 70% din receptori pentru a bloca transmiterea potenţialului de acţiune;

– **inhibitori depolarizanţi ai receptorilor postsinaptici.** Sunt substanţe care ca şi acetilcolina se cuplează specific cu receptorii postsinaptici şi determină deschiderea canalelor ionice. Spre deosebire de acetilcolină, aceste substanţe nu sunt descompuse de acetilcolinesterază sau altă enzimă, astfel că efectul lor se prelungeşte. Un exemplu este cel al *succinilcolinei*. Iniţial, aceste substanţe numite şi *blocanţi depolarizatori* conduc la o serie de potenţiale de acţiune cărora li se asociază o serie de contracţii musculare involuntare. Cu timpul, însă, persistenţa agoniştilor determină inactivarea sau desensibilizarea receptorilor. Astfel, canalele ionice se închid, în loc să se deschidă.

Când numărul de receptori desensibilizaţi este destul de mare, transmiterea neuromusculară este blocată. Ambele mecanisme inhibitoare sunt exploatate în clinică pentru a induce relaxarea musculară necesară unor intervenţii cum ar fi intubaţia traheală sau diferite alte intervenţii chirurgicale;

– în *miastenia gravis*, boală autoimună, organismul fabrică **anticorpi împotriva receptorilor pentru acetilcolină**. Astfel, pe măsura înaintării bolii, numărul receptorilor pentru acetilcolină scade progresiv, fiind necesară o cantitate tot mai mare de neurotransmiţător pentru formarea potenţialului postsinaptic.

– **inhibitori reversibili ai colinesterazei** prelungesc timpul de înjumătăţire al neurotransmiţătorului favorizând transmiterea neuromusculară. Agenţi anticolinesterazici de tipul *neostigminei* pot fi utilizaţi în tratamentul *miasteniei gravis*. Anticolinesterazice ireversibile puternice (de exemplu, *diisopropyl phosphoro-fluoridatul*) sunt utilizate ca insecticide sau ca gaze de luptă.

CUPLAREA EXCITAŢIE-CONTRACŢIE ÎN MUŞCHIUL SCHELETIC

Excitaţia este un fenomen membranar, de suprafaţă, iar contracţia – un fenomen endocelular. În procesul de cuplare excitaţie-contracţie, potenţialul de acţiune se propagă de la suprafaţa fibrei în profunzimea ei de-a lungul invaginaţiilor sarcolemei (sistemul „triadă" de tubuli în T care vin în contact cu reticulul sarcoplasmic). Ajunse la nivelul triadei, potenţialele de acţiune acţionează asupra receptorilor dihidropiridinici ai membranele cisternelor reticulului sarcoplasmic declanşând eliberarea masivă de Ca^{2+} care difuzează în intimitatea sistemului miofibrilar. Ca^{2+} difuzează în afara reticulului sarcoplasmic, leagă troponina şi îndepărtează tropomiozina de miozină, permiţând miozinei să elibereze fosfatul anorganic (Pi) din ATP. Canale ionice de calciu există şi în plasmalemă, şi sunt deschise în timpul trecerii potenţialului de acţiune. Deoarece concentraţia extracelulară a Ca^{2+} este mai mare decât cea intracelulară, o cantitate redusă de Ca^{2+} extracelular pătrunde în fluidul intracelular prin canalele ionice membranare deschise. Durata întregului potenţial de acţiune este de 1–2 milisecunde, canalele ionice membranare de calciu rămânând deschise pe exact această durată de timp. Fiind deschise doar pe o perioadă foarte redusă de timp, aceste canale se numesc canale de calciu *rapide*. Cantitatea totală de Ca^{2+} pătrunsă din fluidul extracelular este

Scanned with OKEN Scanner

foarte mică comparativ cu cea provenită din reticulul sarcoplasmic. În schimb, acest calciu ar iniția deschiderea canalelor de calciu ale reticulului sarcoplasmic și eliberarea Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmic[1]. Ca^{2+} eliberat din reticulul sarcoplasmic difuzează rapid prin sarcomer și leagă troponina C (TnC). În urma acestei legări, proteinele se rearanjează, iar tropomiozina se poziționează în șanțurile formate de lanțurile de actină. În absența Ca^{2+}, tropomiozina ocupă chiar zona de actină de care se leagă miozina. În prezența Ca^{2+}, tropomiozina eliberează această zonă. Fibra musculară este pe deplin activată la o concentrație citoplasmatică de 10 μM a Ca^{2+}. Totodată Ca^{2+} stimulează activitatea ATP-azică a miozinei, inhibată în repaus de Mg^{2+} prin depășirea concentrației Ca^{2+}. Scindarea ATP creează condiții pentru formarea actomiozinei și pentru desfășurarea activității mecanice.

Ca^{2+} eliberat de reticulul sarcoplasmic este rapid retras în reticul de către pompele de calciu membranare. Preluarea Ca^{2+} în reticul necesită energie deoarece Ca^{2+} se acumulează împotriva gradientului său energetic. Desaturarea TnC determină scăderea forței de contracție. Procesul dezactivării este chiar inversul celui de activare. Astfel, subunitățile de troponină și tropomiozina se rearanjează pozițional, permițând tropomiozinei să părăsească șanțul format de monomerii de actină. Fibra musculară este pe deplin relaxată la o concentrație de 0,1 μM a Ca^{2+}.

MECANISMELE MOLECULARE ALE CONTRACȚIEI MUSCULARE

Ciclul punților transversale

Mecanismul biochimic în detaliu al contracției musculare este încă incomplet cunoscut, dar asupra liniilor generale ale desfășurării acestuia s-a căzut de acord. Contracția musculară cu scurtare constă în alunecarea miofilamentelor de actină printre cele de miozină, fără ca acestea să-și modifice lungimea. Lunecarea este rezultatul unei interacțiuni fizice între moleculele de miozină din filamentele groase și cele de actină din filamentele subțiri. Această interacțiune se realizează cu consum de energie furnizată de ATP. Deoarece mușchiul se scurtează relativ mult (de ordinul centimetrilor), iar lungimea unei punți transversale miozinice este de 10–20 nm, interacțiunile fizice dintre miozină și actină trebuie sa fie ciclice. În absența ATP, interacțiunile acto-miozinice nu mai sunt ciclice.

În mușchiul în repaus, miozina se află într-o stare înalt-energetică datorată hidrolizei ATP la ADP și Pi, molecule care rămân atașate de miozină.

Ciclul contracției

Ciclul contracței cuprinde trei faze:

1. legarea moleculei de ATP la capătul HMM-miozinic, activarea ATP-azei, descompunerea ATP la ADP și Pi. În această situație, capătul HMM se extinde perpendicular către actină fără să se atașeze de aceasta;

2. legarea Ca^{2+} de TnC cu rearanjarea pozițională a tropomiozinei și eliberarea domeniului de legare a miozinei la actină;

3. generarea tensiunii de cuplare a actinei cu miozina, eliberarea forței de contracție, alunecarea miofialmentelor de actină printre cele de miozină și scurtarea sarcomerului.

Forța de contracție este determinată de o modificare conformațională a punții transversale. Odată cu eliberarea forței de contracție, ADP și Pi sunt eliberate de pe molecula de miozină. Eliberarea ADP și a Pi de pe molecula de miozină permite legarea unei noi molecule de ATP. Legarea unei noi molecule de ATP duce la desfacerea rapidă a complexului actomiozinic. Ciclul se încheie în momentul hidrolizării noii molecule de ATP și al trecerii miozinei în noua stare energetică, disponibilă pentru o nouă scurtare (fig. 9.10).

[1] Există teorii conform cărora calciul extracelular nu este necesar contracției mușchiului scheletic, deoarece acest tip de mușchi se poate contracta neîntrerupt până la 60 de minute într-o soluție lipsită de calciu. Această particularitate a mușchiului striat scheletic îl face să contrasteze cu mușchiul cardiac și cel neted, care nu se contractă în soluții fără calciu. În cazul mușchilor cardiac și neted este necesară o cantitate semnificativă de calciu extracelular pentru declanșarea contracției.

Scanned with OKEN Scanner

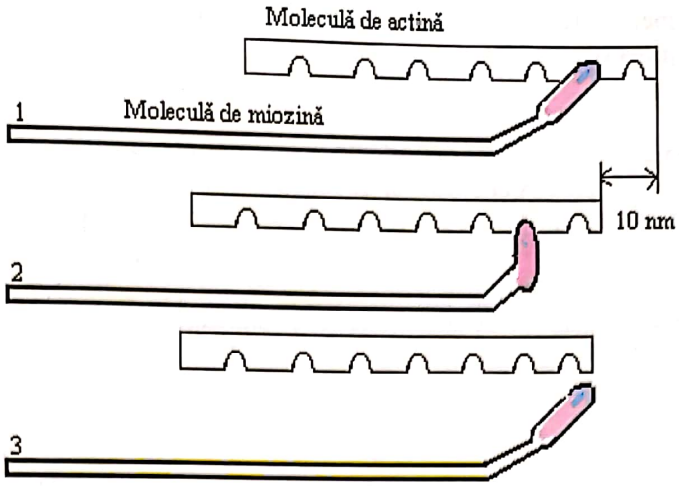


Figura 9.10. Mecanismul ciclului punţilor transversale 1. cuplarea actinei cu miozina; 2. eliberarea forţei de contracţie şi alunecarea miofialmentului de actină pe lângă cel de miozină; 3. desfacerea complexului actomiozinic şi încheierea

ciclului (original).

Un capăt HMM realizează o scurtare de aproximativ 10 nm, iar un sarcomer se scurtează cu aproximativ 750 nm (0,75µm). În procesul scurtării, lungimea benzilor A rămâne neschimbată, reducându-se cea a benzilor H şi a benzilor I, care ajung să dispară când scurtarea muşchiului atinge 65% din lungimea sa de repaus, constatându-se o uşoară încolăcire a capetelor miofilamentelor de actină.

Rolurile ATP

ATP îndeplineşte următoarele roluri în contracţia musculară:

1. furnizează energia funcţionării pompelor ionice cu rol în menţinerea potenţialului de membrană al celulelor musculare, ca şi în celelalte celule ale organismului;
2. furnizează energia necesară ciclului punţilor transversale;
3. asigură energia retragerii Ca^{2+} în reticulul sarcoplasmic;
4. prin legarea de miozină, asigură desfacerea punţilor acto-miozinice şi relaxarea musculară. În lipsa ATP, legarea miozinei de actină nu mai este ciclică, ci permanentă, făcând imposibilă relaxarea musculară.

Energia contracţiei musculare

Sursa imediată de energie pentru contracţia musculară este ATP. La rândul lui, ATP rezultă din conversia hranei ingerate. Descompunerea glucozei în glicoliză generează 2 moli ATP per mol glucoză. Glicoliza are ca produs final de degradare a glucozei acidul lactic, care scade pH-ul mediului celular, producând acidoză care inhibă procesul de contracţie. Acidul lactic rezultat este redus la acid piruvic care este degradat mai departe în aerobioză. Catabolizarea glucozei în aerobioză (ciclul ATC) generează 36 moli ATP per mol glucoză (vezi capitolul *Homeostazia energetică*). Concentraţia intracelulară a ATP este păstrată relativ constantă, la valori de 3–5 mM. Pentru corectarea moment de moment a concentraţiei citosolice a ATP, celula musculară dispune de o serie de mecanisme. Cel mai important şi rapid mecanism de corectare a concentraţiei ATP este reacţia Lohmann. Prin reacţia Lohmann se regenerează ATP din ADP (rezultat din descompunerea ATP) şi fosfocreatina (PC) musculară :

$$PC + ADP \rightarrow ATP + C$$

Reacţia este catalizată de creatinkinază, care este liberă în citosol sau legată de molecula de miozină, în apropierea domeniului de legare a ATP. Concentraţia citosolică a PC este de circa 50 mM, mult peste cea a

ATP. Refacerea creatinei se realizează în perioada de repaus muscular, printr-o reacție inversă reacției Lohmann, pe baza creatinei (C) și a ATP. Acest ATP rezultă prin fosforilare oxidativă în mitocondrii :

$$ATP + C \rightarrow PC + ADP$$

Deși reacția Lohmann este cea mai importantă în tamponarea imediată a ATP citosolic muscular, există și alte reacții cu rol în refacerea ATP, cum ar fi reacția adenil-kinazei, prin care două molecule de ADP formează ATP și AMP:

$$ADP + ADP \rightarrow ATP + AMP$$

Reacția de mai sus este catalizată de adenil kinaza ancorată la aparatul contractil și este în echilibru de 1:1.

RELAXAREA MUSCULARĂ

Noțiunea de relaxare musculară definește revenirea mușchiului la tensiunea, lungimea, situația structurală și biochimică specifice repausului. Efectul reglator al proteinelor calciu-senzitive (troponina C, care acționează asupra troponinei I, asupra troponinei T și asupra tropomiozinei) este anulat când concentrația Ca^{2+} miofibrilar scade. Încetând excitația, calciul este retras în reticulul sarcoplasmic sub acțiunea unei pompe de Ca^{2+} care folosește energie furnizată de ATP scindat de ATP-ază reticulară (o moleculă ATP se consumă pentru pomparea a doi ioni de Ca^{2+}). Ca^{2+} sosit prin canalele rapide este pompat înapoi în fluidul extracelular. Retragerea Ca^{2+} din sarcoplasmă creează de asemenea condițiile pentru ruperea legăturilor actomiozinice și refacerea miozinei, acțiune puternic favorizată de prezența ATP:

$$A\text{-}M + ATP \rightarrow M\text{-}ATP + A$$

Miozina reconstituită astfel nu are activitate ATP-azică și leagă în diferite puncte ATP cu rol plastifiant. Lipsa ATP duce la permanentizarea punților actomiozinice și rigiditate musculară (*rigor mortis*, rigiditatea musculară după moarte apare datorită absenței ATP). Scăderea Ca^{2+} miofibrilar determină eliberarea Ca^{2+} de pe troponina C, ceea ce cauzează atașarea troponinei I pe actină și retragerea tropomiozinei de pe situsurile active ale G-actinei. Astfel, formarea de noi punți devine imposibilă și sarcomerul se relaxează revenind la lungimea inițială. Relaxarea musculară este deci un proces activ. În relaxare intervin și forțe fizice: tensiunile elastice acumulate în timpul contracției.

OBOSEALA MUSCULARĂ

Diminuarea capacității de travaliu muscular ca urmare a suprasolicitării reprezintă oboseala musculară. Oboseala musculară este însoțită de scăderea randamentului energetic, modificarea electromiogramei, difuzarea contracțiilor la alte grupe musculare, diminuarea preciziei mișcărilor. Oboseala musculară apare ca urmare a instalării unor condiții metabolice nefavorabile (acumulare de metaboliți de tipul acidului lactic, lipsa de oxigen) și ca urmare a intervenției unor factori nervoși (epuizarea mediatorilor la nivelul joncțiunii neuromusculare). În cazul contracțiilor musculare voluntare, fenomenul de oboseală afectează mai întâi neuronii motori, apoi placa neuromusculară și, în cele din urmă, mușchiul. Pe secusă se constată creșterea perioadelor de latență, contracție și relaxare, în timp ce amplitudinea acesteia scade. În legătură cu oboseala musculară apare fenomenul de rigiditate musculară (vezi mai jos).

Contractura și rigiditatea musculară

Contractura musculară este fenomenul de provocare, producere și prelungire a stării de contracție a unui mușchi în afara acțiunii unor excitanți specifici sau nespecifici. Fenomenul este provocat de unele substanțe cum ar fi gazele anestezice (halotanul) sau blocanți neuromusculari (succinilcolina). Aceste substanțe determină deschiderea canalelor de Ca^{2+} ale reticulului sarcoplasmic cu eliberarea Ca^{2+} și apariția *contracturii musculare*, în absența potențialelor de acțiune.

Scanned with OKEN Scanner

Rigiditatea musculară constă în pierderea capacităţii de relaxare şi apare în cazul scăderii accentuate a ATP din muşchi. Fenomenul se datorează permanentizării complexului actomiozinic ca urmare a imposibilităţii retragerii Ca^{2+} în reticulul sarcoplasmic.

Rigiditatea musculară apare la animalele care au fost fugărite mult înainte de sacrificare (vânatul) sau la animalele sacrificate imediat după un drum lung.

La scurt timp după moartea animalelor se instalează rigiditatea cadaverică oferind date clare asupra orei la care acestea au murit.

Contractura şi rigiditatea musculară nu sunt întreţinute prin impulsuri nervoase.

TIPURI DE CONTRACŢIE MUSCULARĂ

Studiul experimental al contracţiei musculare se face cu ajutorul miografelor (fig. 9.11). *Contracţia izometrică*, fără scurtare, este un fenomen comun tuturor muşchilor, ca fază iniţială de „punere sub tensiune" a muşchiului; tensiunea dezvoltată poate fi utilizată pentru echilibrarea forţei gravitaţionale, prevenirea deplasării etc. Contracţia *izotonică* se caracterizează prin scurtarea muşchiului sub tensiune constantă. *Contracţia auxotonică* se efectuează cu scurtarea limitată a muşchiului şi creşterea progresivă a tensiunii sale. *Contracţia cu alungire* se manifestă când forţa de rezistenţă este mai mare decât cea dezvoltată de muşchi.

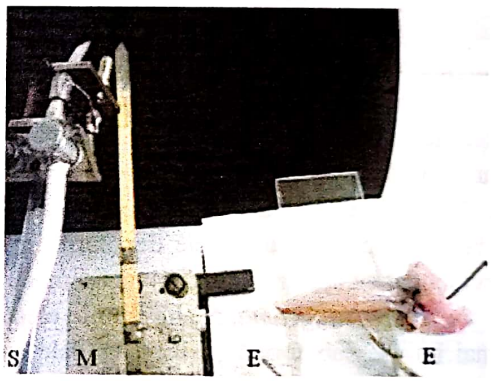


Figura 9.11. Muşchiul gastrocnemian de broască montat la o instalaţie clasică de înregistrare cu miograf Marey în vederea înscrierii contracţiilor musculare: S – semnalul electric Dèprèz, M – miograf Marey, E – electrozii de stimulare electrică a muşchiului (fotografie realizată în laboratorul de Fiziologie al F.M.V. Bucureşti.

Contracţia simplă (secusa) este răspunsul muşchiului la acţiunea unui singur stimul (fig. 9.12A). Analiza secusei înregistrată grafic evidenţiază trei perioade: latenţa, contracţia (scurtarea) şi relaxarea. Perioada de latenţă, de aproximativ 0,1 s, durează din momentul aplicării stimulului până începe scurtarea muşchiului şi corespunde fenomenelor electrochimice care stau la baza contracţiei. Durata unei secuse este mai mică la păsări decât la mamifere, mai mică la homeoterme decât la poikiloterme, mai mică la muşchii „albi" decât la cei „roşii". La gastrocnemianul de broască, perioada de latenţă a secusei, măsurată prin determinare grafică, are o durată aproximativă de 0,10–0,14 secunde. La poikiloterme, scăderea temperaturii prelungeşte secusa. Contracţia tetanică se obţine prin aplicarea unei succesiuni de stimuli şi constă din

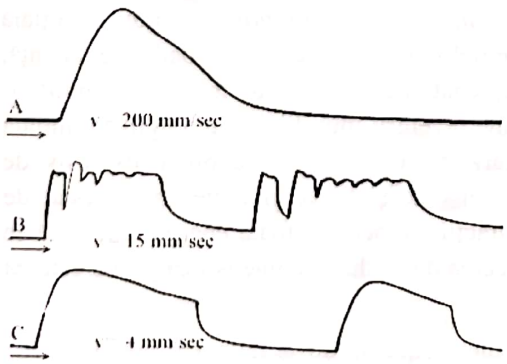


Figura 9.12. Diferite tipuri de contracţie ale muşchiului gastrocnemian de broască: A – secusă, B – tetanos incomplet (secuse fuzionate parţial), C – tetanos complet (secuse fuzionate total). Viteza de derulare a graficei a fost de circa 200 mm/s pentru înregistrarea secusei, 15 mm/s pentru tetanosul incomplet şi 4 mm/s pentru tetanosul complet. Săgeţile indică sensul înregistrării (înregistrări originale, realizate în Laboratorul de fiziologie al Facultăţii de Medicină Veterinară Bucureşti.

Scanned with OKEN Scanner

fuzionarea secuselor. Dacă frecvenţa stimulilor este mai mică decât durata unei secuse dar mai mare decât perioada ascendentă a acesteia (stimulii sunt administraţi în perioada de relaxare), secusele *fuzionează* incomplet, obţinându-se tetanosul „incomplet". Creşterea frecvenţei stimulilor determină creşterea gradului de fuziune a secuselor (fig. 9.12B şi 9.12C). Dacă stimulii sunt administraţi în perioada ascendentă a secuselor, fuzionarea este completă, obţinându-se tetanosul „complet" sau „neted". Contracţiile musculaturii scheletice sunt de tip tetanic; contracţii de tip secusă întâlnindu-se rar. Simultan cu fenomenul de fuziune se manifestă şi cel de *sumaţie*.

FENOMENE FIZICE ÎN CONTRACŢIA MUSCULARĂ SCHELETICĂ

Contracţia musculară este însoţită de fenomene vibratorii, fenomene electrice şi fenomene termice.

Fenomenele vibratorii (zgomote) sunt determinate de contracţiile unice repetate şi fuzionate la care se adaugă frecarea internă generată de activitatea asincronă a unităţilor motorii în contracţia voluntară. La animale pot fi percepute cu stetoscopul iar la om prin senzaţia sonoră rezultată la contracţia muşchilor masticatori. Înregistrarea grafică a zgomotelor musculare se numeşte *fonomiogramă*.

Fenomene electrice sunt reprezentate de potenţialul de repaus şi de potenţialul de acţiune. Potenţialul de repaus se evidenţiază cu ajutorul unui galvanometru ai cărui electrozi sunt în contact cu suprafaţa externă a muşchiului şi cu interiorul acestuia. Existenţa potenţialului de repaus poate fi demonstrată şi cu ajutorul labei „galvanoscopice" (Matteucci). El rezultă din polarizarea fiecărei fibre musculare, la care se înregistrează o diferenţă de potenţial de 80–100 mV. Potenţialul de acţiune este rezultatul depolarizării sarcolemei (de fapt o inversare a polarităţii) declanşată de mesajul efector acetilcolinic. În cursul depolarizării maxime, potenţialul de acţiune atinge valoarea de 110–120 mV. El se propagă sub forma unei unde de depolarizare, cu o viteză de circa 5 m/s. La mamifere, într-o zonă dată, potenţialul de acţiune persistă 2–5 ms, perioadă care coincide cu potenţialul de vârf, în care fibra este inexcitabilă – perioadă refractară absolută. În urma undei de depolarizare se propagă unda de repolarizare. Potenţialul de acţiune poate fi evidenţiat cu ajutorul labei galvanoscopice de broască sau cu ajutorul unui galvanometru.

Elecromiograma. Manifestările electrice musculare pot fi captate la nivel de unitate motorie sau zone mai întinse sub formă de biopotenţiale care înregistrate grafic formează trasee denumite *electromiograme* (EMG). EMG este înregistrarea grafică a variaţiilor de potenţial electric ale muşchiului scheletic. Potenţialul de acţiune care se propagă la suprafaţa fibrei musculare ajunge şi la suprafaţa pielii acoperitoare. Electrozii de înregistrare sunt plasaţi pe piele sau în profunzimea muşchiului. La muşchiul în repaus, pe EMG se înregistrează „linişte electrică" (absenţa activităţii bioelectrice). În timpul contracţiei, pe EMG apar succesiuni de potenţiale diferite ca frecvenţă şi morfologie în funcţie de intensitatea contracţiei. Înregistrarea EMG prezintă importanţă în diagnosticul cauzal al paraliziei sau atrofiei musculare.

Căldura musculară

În timpul repausului muscular se degajă *căldură de repaus*, cotă din cheltuielile energetice bazale. În timpul activităţii musculare se degajă căldură în două faze: *„iniţială"* şi *„întârziată"*. Căldura iniţială cuprinde căldura de activare, determinată de activitatea elementelor contractile în perioada de latenţă, corespunzând stării de activare a muşchiului, căldura de scurtare, legată de mişcarea de translaţie a miofilamentelor, şi căldura de relaxare, ce are origine fizică şi corespunde revenirii muşchiului la lungimea iniţială după o contracţie izotonică. După relaxare, apare căldura întârziată, căldură care depinde exclusiv de oxidarea acidului lactic în prezenţa oxigenului. Suma căldurii degajate şi a lucrului mecanic prestat de muşchi reprezintă cheltuiala energetică totală. În cazul unei contracţii izometrice, toată energia cheltuită se transformă în căldură. În cursul reacţiei de adaptare la frig, producerea de căldură se intensifică prin creşterea tonusului muscular şi frisonare.

Scanned with OKEN Scanner

STAȚIUNEA ȘI DINAMICA ORGANISMULUI ANIMAL

STAȚIUNEA

Staţiunea este poziţia de echilibru static natural. În staţiune, proiecţia verticală a centrului de greutate cade în interiorul bazei de susţinere a corpului animal, care rămâne pe loc. Imobilitatea corpului nu este absolută, observându-se mişcări ale grebănului, crupei, toracelui, abdomenului etc. La realizarea şi menţinerea staţiunii intervin practic toate grupele musculare ale corpului, cu precădere ale muşchilor extensori, cu efectuarea unui travaliu static. Activarea grupelor musculare este reglată prin reflexe de postură provocate de stimuli cu origine diferită. Informaţiile sunt primite de la organele receptoare ale urechii interne (vestibul) privind poziţia capului în spaţiu, de la proprioceptorii musculaturii gâtului privind poziţia capului faţă de trunchi, de la proprioceptorii trunchiului şi membrelor privind poziţia membrelor, de la receptorii retinieni privind poziţia întregului organism faţă de corpurile înconjurătoare şi de la receptorii cutanaţi care intră în contact cu punctele de sprijin ale corpului animal pe sol sau cu obiectele înconjurătoare. Informaţiile de la aceşti receptori ajung la diferite etaje ale axului cerebrospinal declanşând reflexe statice generale. Deşi elementul de bază în menţinerea staţiunii este reflex, participarea centrilor corticali este indispensabilă.

DINAMICA ORGANISMULUI ANIMAL

Mişcările organismului animal pot fi mişcări pe loc (trecerea din staţiune în decubit şi invers, cabrarea, azvârlirea etc.) şi mişcări de locomoţie (alurile, înotul şi zborul). Mişcările de locomoţie sunt rezultatul acţiunii combinate a unui ansamblu de componente biomecanice active (neuroni, muşchi) şi pasive (pârghii osoase, articulaţii) ale sistemului locomotor. Actul motor propriu-zis impune participarea tuturor componentelor amintite cu realizarea unei succesiuni de evenimente informaţionale şi efectoare, începând cu mesajul senzitiv, mesajul motor (voluntar sau reflex), contracţie musculară şi poziţionarea componentelor osteoarticulare.

Alurile la cal

Alurile (sau mersurile) la cal sunt reprezentate de pas, trap, buiestru şi galop.

Pasul este alura cea mai lentă. La cal, pasul are lungimea de 1,4–1,8 m şi realizează o viteză de deplasare de 6–7 km/h. După durata fazelor în care se realizează şi felul sprijinului se disting: pas lejer, pas obişnuit, pas greoi şi pas tăiat. Elementul comun al celor patru forme de pas este faptul că urma membrului posterior devansează urma membrului anterior de aceeaşi parte.

În *pasul lejer* (fig. 9.13), perioada de suspensie a unui membru este exact egală cu perioada sa de sprijin pe sol, iar centrul de greutate se deplasează de pe un biped lateral pe bipedul diagonal, apoi pe bipedul lateral opus. Succesiunea desprinderilor membrelor de sol este următoarea: drept anterior, stâng posterior, stâng anterior, drept posterior; iar succesiunea aşezărilor membrelor: stâng anterior, drept posterior, drept anterior, stâng posterior.

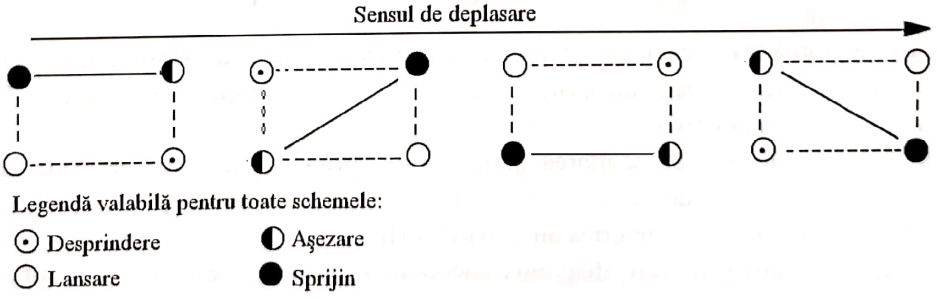


Figura 9.13. Schema călcăturilor în pasul lejer (preluare după E. Kolb, *Physiologie des animaux domestiques*, Vigot Frères Ed., 1973).

În *pasul obişnuit*, perioada de sprijin este mai lungă decât perioada de suspensie. Între faza de sprijin pe un biped diagonal şi pe un biped lateral există o fază de sprijin tripedal. Sprijinul efectuându-se pe o

durată mai lungă, centrul de greutate este mai bine susţinut, animalul putând dezvolta o mai puternică forţă de propulsie. Această alură este desfăşurată de caii care tractează o sarcină uşoară sau mijlocie (fig. 9.14).

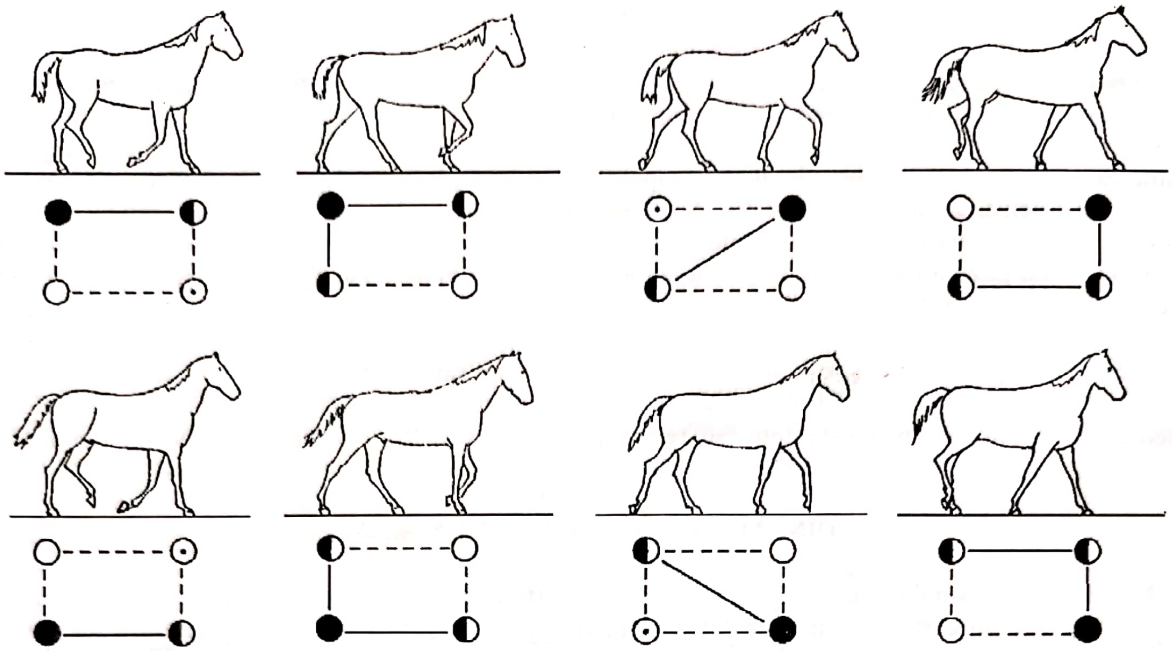


Figura 9.14. Schema călcăturilor în pasul obişnuit (preluare după E. Kolb, *Physiologie des animaux domestiques*, Vigot Frères Ed., 1973).

În pasul greoi creşte durata sprijinului tripedal, cu menţinerea constantă a duratei fazei de suspensie. Această alură permite membrelor posterioare să exercite o forţă de propulsie mai puternică decât în pasul obişnuit.

În *pasul tăiat* se păstrează durata sprijinului tripedal ca în pasul normal dar se scurtează durata suspensiei.

După lungime, pasul poate fi:

– pas scurt – când urma copitelor posterioare nu ajunge la urma copitelor anterioare;

– pas mijlociu – când copitele posterioare calcă pe urma anterioarelor;

– pas alungit – când urma copitelor posterioare depăşeşte urma anterioarelor.

Trapul este o alură ce se realizează printr-o succesiune de sprijine şi suspensii pe bipede diagonale. Această alură poate fi menţinută ore întregi fără semne aparente de oboseală. Lungimea medie a pasului la trap este de 2,2–2,3 m, cu realizarea unei viteze de până la 48 km/oră, la cal. În funcţie de viteza de deplasare, se modifică durata perioadelor de sprijin şi suspensie. După lungimea pasului se disting următoarele tipuri de trap:

– *trap scurt* (îngrămădit) – caracterizat prin prelungirea perioadei de sprijin, scurtarea perioadei de suspensie şi intercalarea unei perioade de sprijin tripedal între sprijinul bipedelor diagonale. Urma copitelor posterioare se află înapoia anterioarelor;

– *trap mijlociu* sau lejer – cu scurtarea perioadei de sprijin, prelungirea perioadei de suspensie a bipedelor şi apariţia unei perioade de suspensie totală, în care animalul este complet desprins de pe sol; urma copitelor posterioare se suprapune peste urma anterioarelor (fig. 9.15);

– *trap alungit* (de curse), în care diagrama succesiunii sprijinelor este asemănătoare cu a trapului mijlociu. La caii buni trăpaşi, amplitudinea pasului este mult mare iar copitele posterioare depăşesc mult urma anterioarelor, permiţând atingerea unor viteze mari de deplasare (48 km/h).

După amplitudinea mişcărilor membrelor se disting şi alte varietăţi de trap: *înţepat*, *bătut* şi *săltat*, aluri caracterizate de o mobilizare mai energică a membrelor dar cu menţinerea constantă a duratei perioadei de

Scanned with OKEN Scanner

sprijin. În trapul bătut, calul ridică mult membrele anterioare prin flexia exagerată a articulației cotului și a genunchiului. În trapul înțepat, musculatura scapulară realizează o extensie maximă a membrelor anterioare. Trapul săltat este o alură caracteristică animalelor tinere: capul este menținut sus, coada ridicată, membrele sunt puternic flexate și lansate înainte cu forță, faza de suspensie fiind mult prelungită. La rumegătoare și porc, mișcările de trap nu diferă mult de cele ale calului.

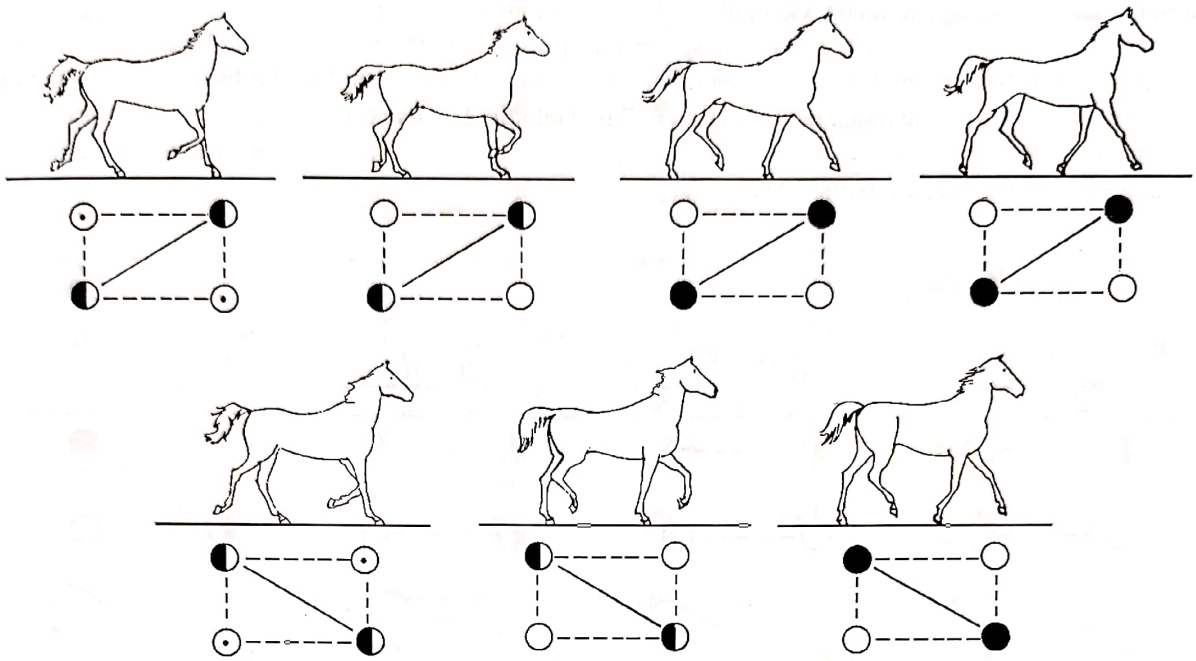


Figura 9.15. Schema călcăturilor în trapul lejer (preluare după E. Kolb, *Physiologie des animaux domestiques*, Vigot Frères Ed., 1973).

Buiestrul este o alură săltată, în doi timpi, caracterizată prin sprijin alternativ pe bipede laterale (fig. 9.16). Buiestrul poate fi *neregulat* (lent sau scurt) când apare un asincronism între membrele unui biped (nu ating în același moment solul, membrul posterior ridicându-se și atingând solul cu puțin timp înaintea celui anterior) și *zburător*, când sincronismul bipedal este perfect și apare o perioadă de suspensie totală. Buiestrul este alură normală la cămilă, girafă, elefant, bizon, antilopă gnu și la unele rase de câini (Ciobănesc german și Boxer). La cal și la celelalte specii de mamifere domestice, neamintite mai sus, buiestrul este o alură defectuoasă.

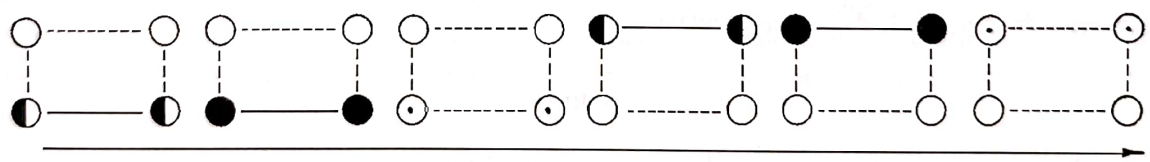


Figura 9.16. Schema călcăturilor în buiestrul zburător (preluare după E. Kolb, *Physiologie des animaux domestiques*, Vigot Frères Ed., 1973).

Galopul este o alură săltată, în trei timpi, permițând atingerea celor mai mari viteze de deplasare. La cal, lungimea pasului este cuprinsă între 1,5 și 8 m, iar viteza dezvoltată este de până la 60 km/h. Galopul poate fi „pe dreapta" sau „pe stânga", în funcție de umărul aflat în interiorul curbei de alergare. Propulsia corpului este realizată de membrul posterior aflat în exteriorul curbei de alergare. În galopul „pe dreapta" succesiunea desprinderii de pe sol a membrelor este următoarea: drept anterior, bipedul diagonal

Scanned with OKEN Scanner

corespunzător, stângul posterior. Galopul poate fi *obişnuit*, *scurt* (tăiat sau bătut) şi *de curse*. În galopul obişnuit (numit şi **canter**, fig. 9.17) corpul, puţin oblic faţă de direcţia de deplasare, este împins înainte prin acţiunea membrului posterior exterior, deplasarea fiind accelerată de bipedul diagonal. Oblicitatea corpului faţă de direcţia de înaintare (capul spre interior) este favorabilă din punct de vedere dinamic deoarece forţa de propulsie este aplicată de bipedul diagonal (membrele posterior interior şi anterior exterior) direct pe direcţia de deplasare. În galopul *scurt* se constată un asincronism al momentului de sprijin bipedal diagonal şi absenţa fazei de suspensie totală. Galopul scurt este un tip de galop în patru timpi datorită asincronismului de sprijin al bipedului diagonal: anteriorul se sprijină pe sol înaintea posteriorului. În galopul de curse, perioada de suspensie este mult prelungită în raport cu perioada de sprijin, apărând o fază de suspensie totală (salt). Perioada de suspensie totală poate acoperi 6–7 m. Galopul de curse este o succesiune de salturi.

Momentul desprinderii şi, respectiv, al sprijinului pe sol solicită maximal articulaţia buletului şi tendoanele flexorilor, ceea ce explică desele afecţiuni articulare ale cailor de curse.

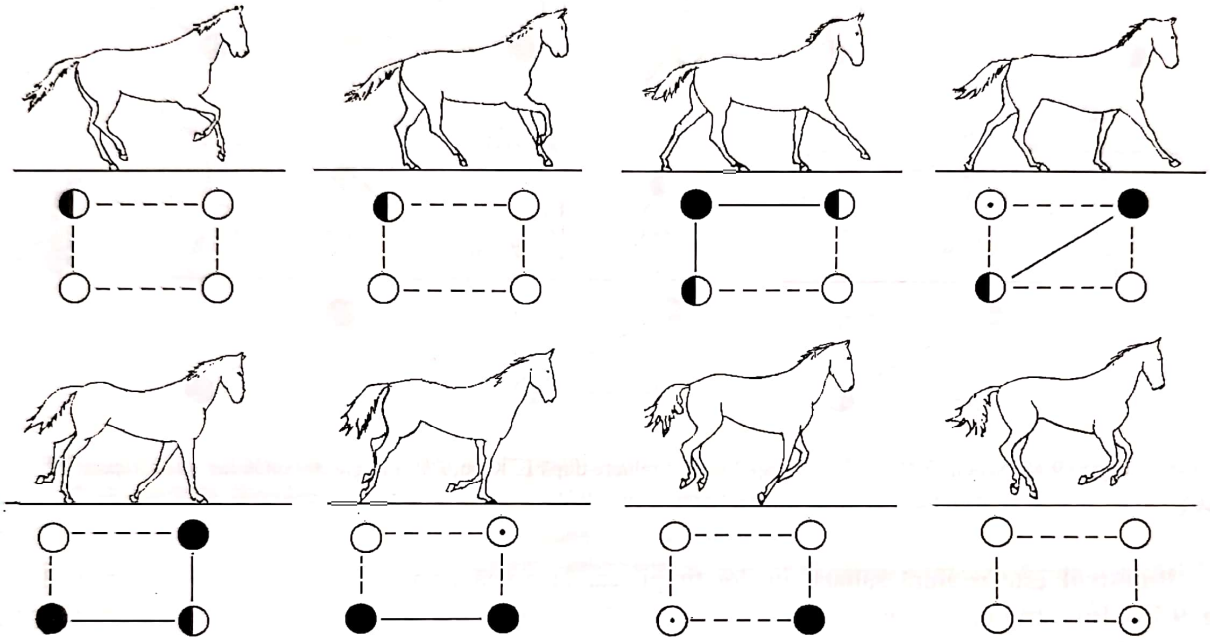


Figura 9.17. Galop obişnuit (canter), cu succesiunea călcăturilor (preluare după E. Kolb, *Physiologie des animaux domestiques*, Vigot Frères Ed., 1973).

Rumegătoarele mari şi calul galopează asemănător. Rumegătoarele mici, porcul şi carnivorele galopează săltat. Galopul săltat solicită preponderent flexia coloanei vertebrale şi se caracterizează prin desfăşurarea a două perioade de suspensie totală.

Saltul

Saltul este o deplasare bruscă a corpului în sus (salt în înălţime, fig. 9.18 şi fig. 9.19) sau înainte (salt în lungime).

Saltul se încadrează automat în succesiunea fuleurilor de galop. În schimb, în momentul trecerii de la sprijinul bipedal diagonal la sprijinul tripedal anterior, membrul anterior din partea interioară nu este lansat înainte ca în galop (fig. 9.18/1). Animalul se opreşte şi printr-o flexie puternică a trunchiului îşi aduce membrele posterioare sub trunchi, păstrându-şi capul şi ancolura ridicate. Aceasta constituie prima fază sau

Scanned with OKEN Scanner

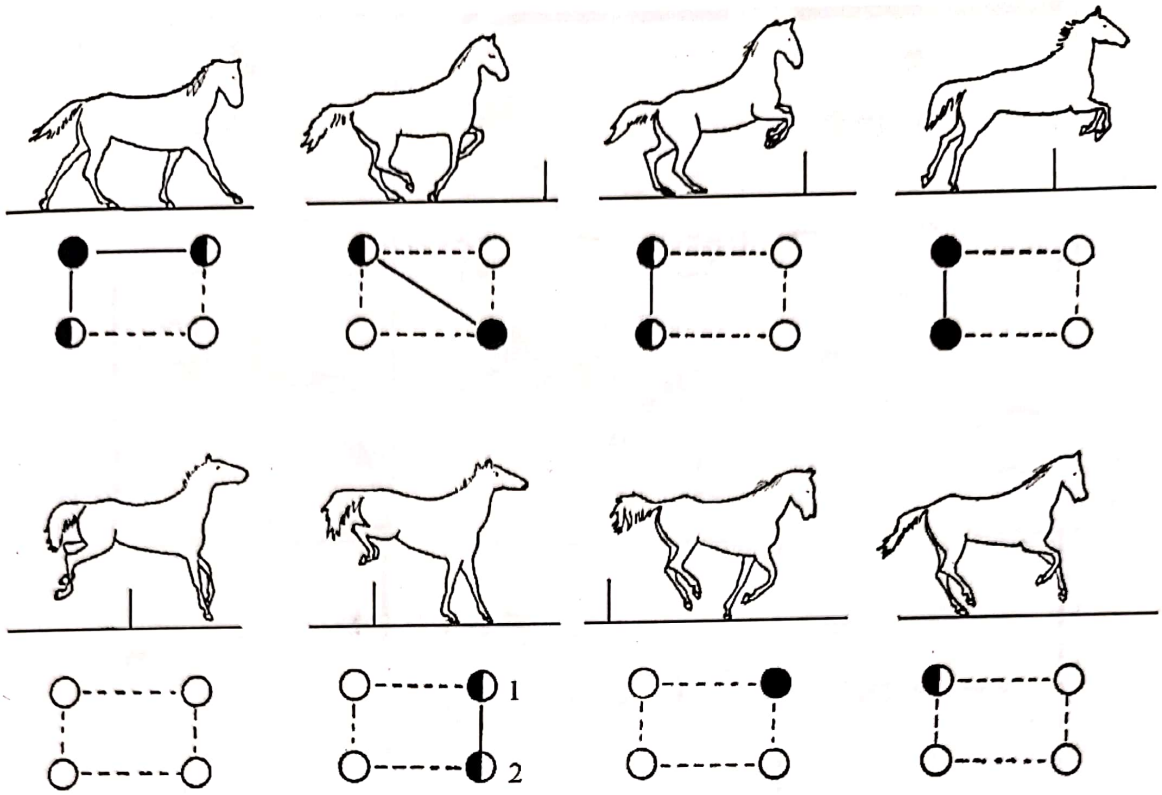


Figura 9.18. Fazele saltului şi schema fuleurilor la cal (preluare după E. Kolb, *Physiologie des animaux domestiques*, Vigot Frères Ed., 1973).

faza de pregătire al saltului. În faza următoare, *de executare a saltului*, corpul este mai întâi ridicat printr-o extensie puternică a membrului anterior interior (fig. 9.18/2) pe posterioarele care sunt foarte flexate. (fig. 9.18/3). Apoi posterioarele se destind puternic şi catapultează peste obstacol corpul animalului care îşi menţine anteroarele flexate din genuchi (fig. 9.18/4). Odată ce obstacolul este depăşit, corpul animalului basculează spre înainte în jurul unei axe imaginare transversale ce trece prin centrul său de gravitaţie (fig. 9.18/5). Faza de coborâre se încheie prin sprijinul membrelor anterioare, cel exterior puţin mai târziu decât cel interior (fig. 9.18/6). Articulaţiile buletului sunt în acest moment în stare de flexie maximă şi supuse unui efort intens. Membrele posterioare care au fost flexate pentru trecerea obstacolului sunt aduse sub corp, iar capul şi ancolura sunt trase înapoi pentru a frâna elanul corpului. La sfârşitul saltului anterioarele sunt deja ridicate (fig. 9.18/7) pentru a lăsa loc liber posterioarelor ce vor atinge solul, cel exterior înaintea celui interior. Animalul se află în acest moment în poziţia de plecare în pas de galop (fig. 9.18/8).

De remarcat că şi celelalte mamifere de fermă realizează saltul asemănător cu calul. La câine, saltul este efectuat în cursul celei de-a doua perioade de suspensie a galopului săltat. Rumegătoarele mici şi carnivorele pot sări pe loc (salt de cabrare) printr-o detentă bruscă simultană a celor patru membre (Kolb, 1973).

Scanned with OKEN Scanner

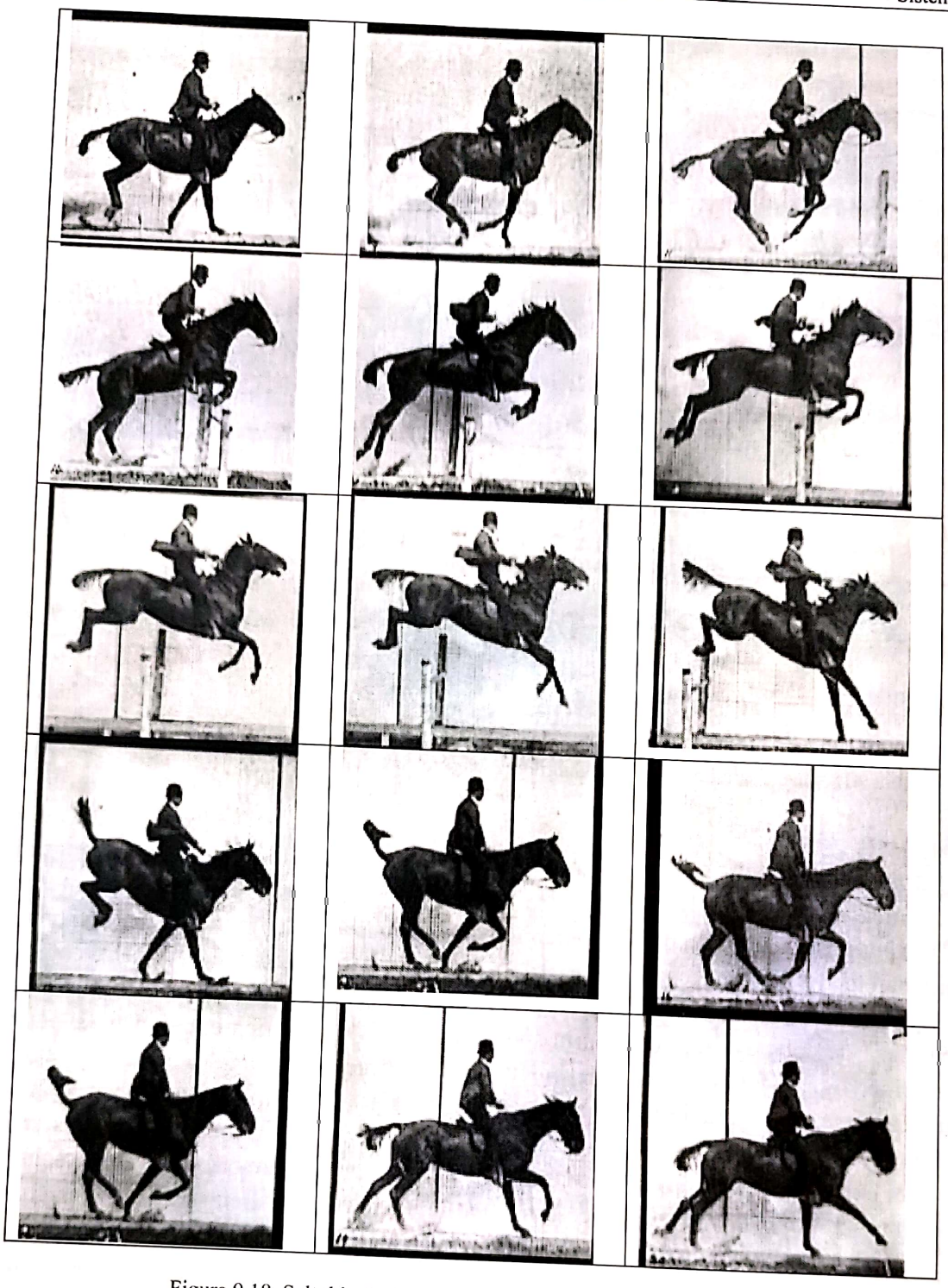


Figura 9.18. Saltul în înalțime la cal: cinematica principalilor timpi.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 10

SISTEMUL ENDOCRIN

GENERALITĂȚI

Integrarea și coordonarea organismului animal este realizată de două mari sisteme: sistemul nervos, discutat deja, și sistemul endocrin. Cele două sisteme, nervos și endocrin, deși atât de deosebite anatomic, sunt strâns interrelaționate funcțional. Numeroase funcții ale sistemului nervos sunt mediate de hormoni, iar activitatea sistemului endocrin este reglată în mare grad de sistemul nervos. De asemenea, cele două sisteme acționează sinergic în coordonarea proceselor fiziologice.

SIMILITUDINI ȘI DEOSEBIRI ÎN ORGANIZAREA FUNCȚIONALĂ A SISTEMELOR NERVOS ȘI ENDOCRIN

Funcțional și anatomic, cele două mari sisteme reglatoare prezintă o serie de similitudini și deosebiri.

Principalele asemănări ale sistemelor nervos și endocrin

1. Ambele sisteme au capacitatea de a sintetiza și elibera agenți chimici specifici capabili să acționeze la distanțe diferite (acțiunea locală a acetilcolinei în sistemul nervos, față de acțiunea la distanță a ACTH, de exemplu, în sistemul endocrin);

2. procesele controlate sunt amplasate la distanță de centrul de control (de exemplu, centrul respirator este amplasat la distanță de torace, glanda hipofiză este amplasată la distanță de glandele ale căror funcții le controlează) ;

3. în mare parte, ambele sisteme acționează pe principiile mecanismelor feedback.

Principalele deosebiri dintre sistemul nervos și sistemul endocrin

1. În sistemul nervos, mesajele sunt transmise prin impulsuri nervoase transportate de prelungirile neuronale; în sistemul endocrin, mesajele sunt transmise de hormoni transportați de către sânge.

2. Viteza de transmitere a mesajelor este mult mai rapidă în sistemul nervos decât în cel endocrin.

3. Sistemul nervos are o viteză de *reacție rapidă* și *de scurtă durată*, efectele lui apărând în milisecunde sau secunde, în timp ce sistemul endocrin acționează *lent* și *prelungit*, efectele lui apărând după minute sau zile. Din acest motiv, sistemul nervos este numit și *integrator primar*, iar sistemul endocrin – *integrator secundar*.

MESAGERII CHIMICI AI SISTEMELOR NERVOS ȘI ENDOCRIN

Ambele sisteme, nervos și endocrin, trebuie să comunice cu celulele țintă utilizând în acest sens agenți chimici ca *mesageri* (efectori). Principalii mesageri chimici sunt: *hormonii*, *neurohormonii*, *neurotransmițătorii*, *feromonii* și *factorii paracrini* și *autocrini*.

După distanța la care acționează, agenții chimici sunt clasificați astfel: 1) *mesageri endocrini,* când mesagerul este vehiculat de sânge și acționează la distanță de celula care l-a semnalat. În această categorie intră *hormonii*; 2) mesageri *paracrini*, când mesagerul difuzează prin fluidul interstițial pentru a influența celulele adiacente; 3) *mesageri autocrini*, când mesagerul acționează chiar asupra celulei sale de origine; 4) *mesageri exocrini*, când substanțele sintetizate sunt eliminate din corp (fig. 10.1); 5) *neurotransmițători*, când mesagerul afectează comunicările între neuroni sau între neuroni și celulele țintă.

Scanned with OKEN Scanner

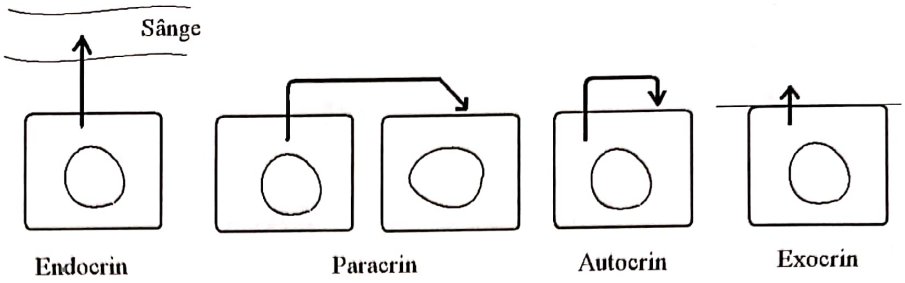


Figura 10.1. Modalităţi de comunicare intercelulară pe calea mesagerilor chimici. (Cunningham, J.G., 1992, după Hedge G.A., Colby H.D. şi Goodman R.L.: *Clinical Endocrine Physiology*. Philadelphia, Saunders W.B., 1987, p. 29., modificat).

Hormonii sunt substanţe chimice produse de glande endocrine specifice, transportate de sistemul vascular sanguin şi care, în doze mici, sunt capabile să afecteze activitatea unor organe ţintă situate la distanţă de locul secreţiei. Există, însă, substanţe incluse în categoria hormonilor, cum ar fi *prostaglandinele* şi *somatomedinele*, care sunt produse nu de un anumit organ ci de numeroase ţesuturi. Din punct de vedere chimic sunt recunoscute trei tipuri de hormoni:

1. aminoacizi modificaţi (de exemplu, tiroxina, triiodotironina, adrenalina şi noradrenalina);
2. peptide, cum ar fi: glucagonul, hormonul paratiroidian, *gonadotropin releasing hormone* (GnRH), *thyrotropin releasing hormone* (TSH-RH) şi *corticotropina* (ACTH);
3. proteine: *growth hormone* (GH), *luteinizing hormone* (LH), *follicle stimulating hormone* (FSH), prolactina şi insulina.

Neurohormonii sunt substanţe produse de neuroni specializaţi. Aceşti neuroni primesc informaţia de la centrii nervoşi pe calea fibrelor nervoase ordinare. Ei conduc potenţialul de acţiune, dar nu inervează organele efectoare. Neurohormonii sunt secretaţi în corpul celulei neurosecretoare, transportaţi de-a lungul axonului sub forma granulelor secretoare şi depozitaţi în terminalele axonale. Aceste terminale sunt în contact cu spaţiul perivascular unde îşi revarsă produsul de sinteză atunci când sunt stimulate. Odată eliberate, moleculele de neurohormon difuzează în lumenul capilar şi sunt transportate de sânge la organele ţintă. Celulele neurosecretoare servesc drept mijloc de legătură între sistemul nervos şi sistemul endocrin. Ele acţionează ca transductori, schimbând semnalul electric al potenţialului de acţiune în efectori chimici. Exemple de neurohormoni sunt oxitocina, vasopresina şi hormonii hipofizotropi (releasing hormones) ai hipotalamusului.

Neurotransmiţătorii sunt agenţi chimici (mesageri) eliberaţi la terminalele nervoase pre-sinaptice, care pot fi colinergice, adrenergice sau de alt tip (serotonină, dopamină etc.). Aceste substanţe difuzează pe distanţă foarte mică (în spaţiul sinaptic) şi acţionează pe durată foarte scurtă. Sunt rapid inactivate de enzime specifice.

Feromonii[1] sunt mesageri chimici pe care organismul îi eliberează în mediul exterior. *Stricto senso*, feromonii nu sunt hormoni adevăraţi deoarece sunt produşi de glande exocrine. În schimb, capacitatea glandelor de a produce feromoni este deseori dependentă de stimularea hormonală. Feromonii au rol mai mult în integrarea membrilor unei populaţii decât a diferitelor celule în organism. **Factori paracrini şi autocrini** sunt o categorie de mesageri ce include de regulă substanţe a căror fiziologie nu se încadrează în nici una din categoriile anterioare. Exemple din această categorie sunt *histamina* şi *bradikinina* care determină vasodilataţie şi participă la procesele inflamatorii. Alte exemple sunt *citokinele* şi *prostaglandinele* produse de majoritatea ţesuturilor şi care indeplinesc o gamă largă de funcţii. Aceste substanţe au un timp de înjumătăţire foarte redus, fiind eliminate de regulă la prima trecere prin sistemul circulator. Ele acţionează local, asupa celulelor vecine (paracrin) sau chiar asupra celulelor care le-au produs (autocrin). Unii mesageri din această categorie acţionează ca hormoni adevăraţi, dar şi ca factori paracrini. De exemplu, *somatostatinul* este produs de hipotalamus ca neurohormon şi reglează eliberarea de hormon de creştere. Somatostatinul, însă, este produs şi de insulele Langerhans şi acţionează ca factor paracrin asupra celulelor învecinate care sintetizează insulină şi glucagon. Distincţia între aceste categorii de substanţe devine din ce în ce mai nesemnificativă, mulţi endocrinologi considerând factorii de creştere şi citokinele hormoni, deşi multe dintre aceste substanţe nu ajung în circulaţie (Ogle şi Costoff, 1996).

[1] Iniţial, termenul de feromon a fost atribuit doar atractanţilor sexuali.

Scanned with OKEN Scanner

INTEGRAREA NEURO-ENDOCRINĂ ÎN CONTROLUL PROCESELOR FIZIOLOGICE

Un exemplu de interacţiune strânsă între cele două sisteme reglatoare este *reflexul de lăsare a laptelui*: mulsul sau alăptarea determină excitarea terminaţiilor nervoase senzitive din glanda mamară iar excitaţiile sunt conduse pe căi senzitive la hipotalamus. Neuronii secretori din nucleii supraoptic şi paraventricular sunt stimulaţi pentru sinteza oxitocinei. Oxitocina este transportată de-a lungul axonilor acestor neuroni până la hipofiza posterioară, din care este eliberată în sânge. Sângele transportă oxitocina la glanda mamară unde determină contracţia celulelor mioepiteliale care înconjoară alveolele mamare, unităţile structurale secretoare de lapte. Sub presiunea creată de contracţia celulelor mioepiteliale, laptele din alveole este eliminat în canalele galactofore şi de aici în cisternele mamare, de unde poate fi extras prin muls sau supt.

Interacţiunea dintre sistemul nervos şi cel endocrin poate fi şi mai directă. Un exemplu îl constituie celulele endocrine din *medulosuprarenală* a căror activitate secretoare este controlată direct de către neuronii preganglionari. Aceasta permite eliberarea imediată a hormonilor medulosuprarenali ca răspuns la factorii de stres. Unele substanţe, cum ar fi adrenalina, dopamina, histamina şi somatostatinul, sunt întâlnite atât în sistemul nervos, cât şi în cel endocrin.

Sistemul endocrin este implicat în controlul unor funcţii cum ar fi metabolismul, creşterea şi reproducţia. Una din subdiviziunile metabolismului este cea în metabolism *energetic* şi metabolism al *substanţelor minerale*. Printre hormonii care controlează metabolismul energetic se numără: *insulina*, *glucagonul*, *cortizolul*, *adrenalina*, *tiroxina* şi *hormonul de creştere*. Printre hormonii care controlează metabolismul substanţelor minerale se numără: *hormonul paratiroidian*, *calcitonina*, *angiotensina* şi *renina*. Printre hormonii care controlează creşterea se numără: *hormonul de creştere*, *tiroxina*, *insulina*, *estrogenii* şi *androgenii*, precum şi un mare număr de *factori de creştere*. Hormonii care controlează reproducţia includ: *estrogenii*, *androgenii*, *progesteronul*, *hormonul luteinizant* (LH), *hormonul foliculostimulant* (FSH), *prolactina* şi *oxitocina*.

Una dintre cele mai importante caracteristici ale sistemului endocrin este *amplificarea* semnalului. O moleculă de hormon steroid poate determina formarea mai multor molecule de ARNm, fiecare dintre acestea inducând sinteza a numeroase molecule enzimatice. De asemenea, o moleculă proteică poate influenţa formarea a numeroase molecule de AMPc, fiecare dintre acestea putând activa numeroase enzime. Amplificarea stă la baza sensibilităţii sistemului endocrin, aceasta permiţând unor mici cantităţi de hormon din plasmă să exercite efecte mari (vezi *Efectul cascadă al activităţii hormonale*). O altă particularitate a sistemului endocrin este aceea că el influenţează doar rata derulării unor reacţii enzimatice, fără a iniţia noi reacţii.

SINTEZA DE HORMONI

Majoritatea hormonilor sunt *proteine* (hormonul de creştere, insulina, hormonul adrenocorticotrop), *peptide* (oxitocina, vasopresina), *amine* (dopamina, melatonina, adrenalina) sau *steroizi* (cortizolul, progesteronul, vitamina D[2] etc.).

Sinteza hormonilor proteici

Proteinele şi polipeptidele hormonale sunt sintetizate sub forma unor precursori proteinici cunoscuţi sub numele de *preprohormoni*. În timpul sintezei, preprohormonul este eliberat în interiorul reticulului endoplasmic rugos (RER). O peptidază din peretele RER elimină porţiunea „pre" din molecula preprohormonului eliberând prohormonul care părăseşte RER containerizat în vezicule. Aceste vezicule sunt preluate de aparatul Golgi unde se unesc cu membranele Golgi formând granule de secreţie. În timpul acestui proces, prohormonul este clivat eliberând hormonul activ, astfel că majoritatea granulelor de secreţie conţin hormonul activ.

Hormonii proteici sunt stocaţi sub forma granulelor de secreţie în citoplasma celulelor secretoare până la eliberarea lor. Deşi o parte din secreţia hormonală este eliberată continuu, cea mai mare parte a granulelor de secreţie este eliberată prin *exocitoză*, sub forma granulelor de secreţie, ca răspuns la acţiunea unui semnal specific. Procesul de exocitoză necesită prezenţa adenozintrifosfatului (ATP) şi a calciului. Creşterea calciului citoplasmatic rezultă din eliberarea intracelulară a calciului din mitocondrii, reticul endoplasmic sau prin influx extracelular.

[2] Literatura de specialitate consideră că această substanţă este un hormon deoarece este sintetizată într-un anumit ţesut (piele, rinichi) şi este transportată de către sânge, exercitându-şi acţiunea la distanţă de locul sintezei (oase, mucoasă intestinală).

Scanned with OKEN Scanner

Sinteza hormonilor steroizi

Hormonii steroizi reprezintă o clasă de hormoni care, spre deosebire de hormonii proteici, sunt lipofili. În general, ei sunt grupaţi în două categorii: hormoni adrenocorticoizi (glucocorticoizi, mineralocorticoizi) şi hormoni sexuali (estrogeni, androgeni, progesteron). Toţi hormonii steroizi prezintă în molecula lor un schelet comun alcătuit din 17 atomi de carbon derivat de la colesterol (fig. 10.2). Deşi steroizii pot fi sintetizaţi *de novo* în celulă pornind de la acetat, majoritatea hormonilor steroizi sunt formaţi pornind de la colesterol care este sintetizat în ficat. Lipoproteinele cu densitate mică pătrund în celula secretoare de steroizi în urma interacţiunii cu un receptor de membrană. Sub acţiunea lizozomilor, din veziculele lipoproteice este eliberat colesterolul care este utilizat imediat în sinteza de hormoni steroizi sau este stocat sub forma unor vezicule în celulă. Primul pas în sinteza tuturor hormonilor steroizi este clivajul catenei laterale a colesterolului cu formarea pregnenolonului, ceea ce are loc în mitocondrii. Următoarele etape ale sintezei de steroizi se pot desfăşura în mitocondrii sau pot implica mişcarea în alte compartimente celulare. Controlul mişcării steroizilor între diferite compartimente celulare este încă insuficient cunoscut.

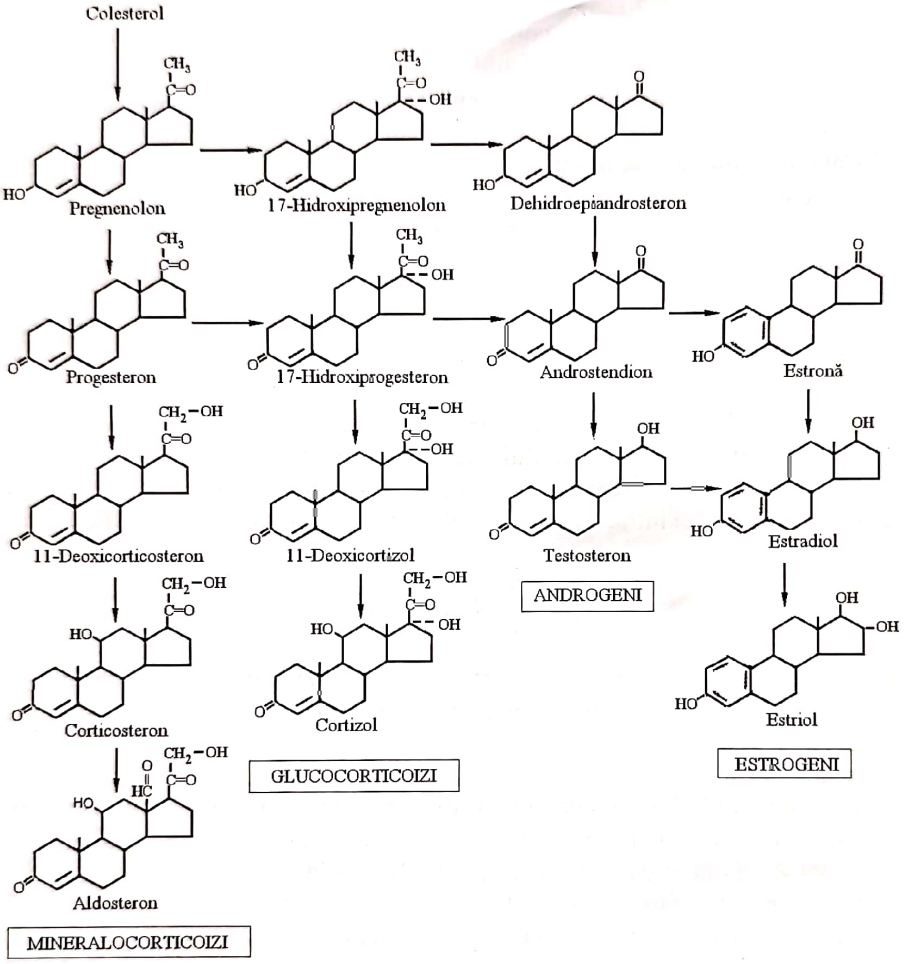


Figura 10.2. Căile de sinteză a principalilor hormoni steroizi (Cunningham, J.G., 1992, după Hedge G.A., Colby H.D. şi Goodman R.L.: *Clinical Endocrine Physiology*. Philadelphia, Saunders W.B., 1987, p. 12).

Sinteza diferitelor tipuri de hormoni steroizi este condiţionată de prezenţa unor enzime specifice în fiecare tip de celulă. De exemplu, doar celulele din corticosuprarenală conţin hidroxilazele a căror activitate determină hidroxilarea nucleului steranic la C-11 şi C-21 în vederea sintezei de *glucocorticoizi* şi *mineralocorticoizi*. Biosinteza steroizilor sexuali presupune modificarea *pregnenolonului* cu trecerea prin stadiile de *progesteron*, *androgeni* şi, în final, *estrogeni*. Celulele care sintetizează *androgeni* (de exemplu, celulele Leydig din testicul) posedă enzimele pentru formarea *pregnenolonului* şi a *progesteronului*, precum şi enzimele necesare transformării *progesteronului* în *androgeni*, dar nu posedă enzimele necesare pentru

Scanned with OKEN Scanner

convertirea *androgenilor* la *estrogeni*. Celulele care sintetizează hormoni steroizi sexuali nu posedă enzimele pentru sinteza de hormoni corticosuprarenalieni. În schimb, corticala suprarenală conține sistemele enzimatice pentru sinteza atât a steroizilor sexuali cât și a corticosteroizilor, cei din urmă fiind predominanți. Aceasta face ca glanda corticosuprarenală să producă în mod normal o cantitate redusă de steroizi sexuali, cantitate care crește considerabil în condiții patologice.

Hormonii steroizi nu sunt depozitați în celula secretoare; ei sunt eliminați imediat din celulă prin simplă difuziune transmembranară datorită proprietăților lor de liposolubilitate. Astfel, sinteza hormonilor steroizi este strâns legată de excreția acestora, rata de secreție hormonală fiind controlată de rata sintezei. Singura formă de stocare a steroizilor în celula secretoare este molecula precursoare, colesterolul.

TRANSPORTUL SANGUIN AL HORMONILOR PROTEICI

Formele de transport sanguin al hormonilor diferă cu solubilitatea acestora în plasmă. Hormonii proteici și cei peptidici sunt hidrofili și sunt transportați în plasmă sub formă dizolvată. Hormonii proteici pot circula sub formă monomerică (o singură subunitate) sau sub formă polimerică (mai multe subunități, de exemplu, insulina). Hormonii care au subunități pot să apară în circulație sub formă de subunități, deși aceasta reduce puterea biologică a moleculei.

TRANSPORTUL SANGUIN AL HORMONILOR STEROIZI ȘI TIROIDIENI

Transportul hormonilor steroizi și al celor tiroidieni este mult mai complicat decât al hormonilor proteici, deoarece acești hormoni sunt lipofili, ceea ce le conferă insolubilitate în soluții apoase. Acești hormoni sunt transportați în sânge pe diferite suporturi proteice. Unele proteine care leagă hormoni steroizi prezintă o afinitate deosebită pentru un anumit hormon steroid. De exemplu, o globulină denumită *transcortină* are o mare afinitate pentru cortizol și corticosteron, dar servește ca suport și pentru transportul progesteronului, deși pentru acest hormon prezintă o afinitate mai scăzută. Proteinele de transport care prezintă o mare afinitate prezintă în schimb o slabă capacitate de transport. Albuminele plasmatice prezintă o afinitate scăzută pentru homonii steroizi dar au o capacitate mare de transport datorită concentrației lor mari în plasmă.

Hormonul trebuie să fie sub formă liberă sau nelegat atunci când pătrunde în celula țintă pentru a-și exercita rolul biologic. Aceasta impune stabilirea unui echilibru între forma legată și forma liberă a hormonului în plasmă. Obișnuit, forma liberă reprezintă doar 1% din totalul unui hormon în plasmă (o excepție o constituie cortizolul, a cărui formă liberă în plasmă poate atinge 10%). Utilizarea celulară a formei libere determină disocierea hormonului legat de pe proteina transportoare și completarea rapidă a procentului de hormon liber. Obișnuit este reprezentată cantitatea totală de hormon (liber și legat), excepție făcând hormonii tiroidieni iodurați. Așa după cum a fost arătat deja, sinteza și eliberarea hormonilor steroizi sunt strâns legate. Cum rata de *clearance* metabolic este relativ constantă, concentrația plasmatică a steroizilor reflectă fidel rata secreției. În anumite condiții fiziologice, cum ar fi gestația la femeie, metabolismul estrogenilor poate fi intensificat datorită unei cantități mai mari de proteine transportoare.

EFECTUL CASCADĂ AL ACTIVITĂȚII HORMONALE

Controlul funcțiilor metabolice de către sistemul endocrin poate conduce la o amplificare de tip cascadă sau „pas cu pas" a efectelor hormonale, ceea ce face posibil controlul unui proces metabolic final prin intermediul unei cantități reduse de hormon. Exemplu: o cantitate infimă de *corticotropin-releasing hormone* determină o serie de evenimente care au ca finalitate depozitarea unei cantități imense de glicogen în ficat. În exemplul respectiv, cantitatea de glicogen depozitat este de 56 000 de ori mai mare decât cantitatea de CRH care a determinat formarea acestui depozit (fig. 10.3).

Scanned with OKEN Scanner

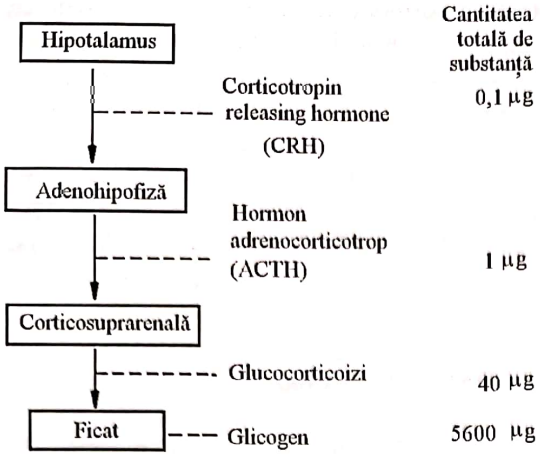


Figura 10.3. Un exemplu de amplificare biologică a activității hormonale. Eliberarea unei cantități infime de *corticotropin releasing hormone* conduce la depozitarea în ficat a unei cantități de glicogen reprezentând o amplificare de 56 000 de ori (după Schmidt-Nielsen, K., *Animal physiology: Adaptation and environment*, 3rd edition, Cambridge University Press, 1983).

INTERACȚIUNEA HORMON-CELULĂ

O problemă centrală a endocrinologiei a constituit-o cercetarea modalităților de interacțiune specifică dintre hormoni şi celulele țintă. Problema este aproape covârşitoare pentru hormonii steroizi care, fiind liposolubili, sunt capabili să penetreze toate celulele corpului. Soluția interacțiunii specifice hormon-celulă este prezența *receptorilor specifici pe membrana celulelor țintă*. Receptorii pentru hormonii steroizi sunt localizați în citoplasma sau nucleul celulelor țintă în timp ce receptorii pentru hormonii proteici şi cei peptidici sunt localizați pe membrana celulară. În plus, receptorii prezintă un grad înalt de afinitate pentru hormonul lor specific. Aceste caracteristici ale receptorilor permit hormonilor ca, în concentrații scăzute în sânge, să obțină răspunsuri tisulare semnificative.

Cu cât afinitatea receptorului pentru hormon este mai mare, cu atât răspunsul biologic este de mai lungă durată. Încheierea acțiunii hormonului impune obişnuit disocierea hormon-receptor. Aceasta se produce cel mai adesea ca rezultat al scăderii concentrației plasmatice a hormonului. Legătura hormon-receptor fiind necovalentă, scăderea concentrației plasmatice a hormonului determină deplasarea echilibrului în favoarea disocierii. Încheierea acțiunii receptorului poate apare şi ca rezultat al internării complexului hormon-receptor printr-un proces de endocitoză. În acest caz, hormonul este degradat de către enzimele lizozomale în timp ce receptorul, protejat de membrana veziculară, poate fi reciclat către plasmalemă.

Numărul receptorilor prezenți pe membrana celulară este mult mai mare decât cel necesar pentru exercitarea rolului biologic al hormonilor. Un grad de ocupare a receptorilor sub 50% este obişnuit suficient pentru exercitarea unui efect biologic maxim. Chiar astfel, reducerea numărului de receptori poate reduce sensibilitatea celulei, astfel că legarea hormonului să nu mai determine efectul biologic maxim. Modificarea numărului de receptori influențează probabilitatea interacțiunii hormon-receptor. Stimularea sintezei de receptori poate fi determinată de un hormon diferit de cel care interacționează cu receptorul respectiv. De exemplu, receptorii pentru LH de pe celulele granuloasei ovariene predomină față de cei pentru FSH în ultima perioadă a fazei foliculare, ca urmare a influenței FSH. Aceasta permite foliculului să treacă de sub controlul FSH sub controlul LH, ceea ce facilitează ovulația şi formarea corpului galben. Invers, numărul de receptori poate să scadă datorită unei interacțiuni hormon-receptor prelungite. Aceasta apare deseori în legătură cu administrarea unui agonist cu afinitate mare pentru receptor sau în situații în care cantitatea de hormon este crescută patologic. În această situație, numărul de receptori scade. În final, animalul devine refractar la tratamentul cronic cu hormonul în cauză.

RĂSPUNSUL CELULAR LA INTERACȚIUNEA HORMON-RECEPTOR

Evenimentele care urmează după legarea hormonului de receptor depind de tipul de hormoni (proteici sau steroizi) implicați. Hormonii proteici necesită un intermediar pentru a interacționa cu interiorul celulei deoarece ei nu sunt capabili să penetreze plasmalema; această substanță intermediară este cunoscută sub numele generic de *mesager secundar*. Cel mai cunoscut mesager secundar este adenozin monofosfatul ciclic

Scanned with OKEN Scanner

(AMPc). AMPc este produs prin activarea unei enzime, *adenilat ciclaza*, în urma interacţiunii hormonului cu receptorul. Activarea adenilat ciclazei şi sinteza AMPc au ca efect fosforilarea *protein-kinazei*, care este responsabilă de răspunsul biologic.

Rolul de mesager secundar al AMPc a fost descoperit ca urmare a studiilor privind acţiunile adrenalinei asupra ficatului, unde adrenalina determină eliberarea de glucoză (fig. 10.4). În acest caz, *fosforilaz-kinaza activată* de protein-kinază catalizează formarea *fosforilazei a* active, enzima cheie în activarea glicogenului în vederea hidrolizei acestuia. Alţi mesageri secundari sunt calciul citosolic, calmodulina, inozitoltrifosfatul şi diacilglicerolul, ultimii doi provenind din metabolismul fosfatidil-inozitolului. Inozitoltrifosfatul determină eliberarea calciului intracelular. Diacilglicerolul activează fosfolipaza A şi formarea acidului arahidonic, ceea ce duce la formarea de prostaglandine. Răspunsul biologic la interacţiunea hormon proteic-receptor este mult mai rapid decât în cazul steroizilor deoarece în acest caz sunt activate enzime deja preexistente, comparativ cu hormonii steroizi, care necesită sinteza proteinelor enzimatice.

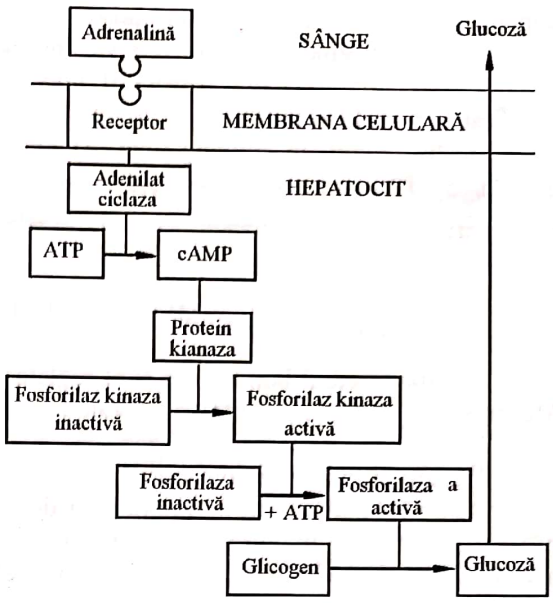


Figura 10.4. Mecanismul de eliberare adrenalin-mediată a glucozei din celulele hepatice. Adrenalina interacţionează cu un receptor membranar care determină eliberarea de AMPc ca „mesager secundar".

În cazul hormonilor steroizi, aceştia sunt capabili să interacţioneze cu interiorul celulei datorită abilităţii lor de a penetra plasmalema. Interacţiunea receptorului cu hormonul steroid duce la activarea complexului, care pătrunde în nucleu şi interacţionează cu situsuri cromatinice specifice. Rezultatul este sinteza de ARNm care, translocat pe ribozomi, direcţionează sinteza de proteine ce produc efectul biologic dorit.

CATABOLISMUL HORMONILOR

Activitatea hormonală este limitată de catabolizarea hormonilor respectivi. Aceste proces include degradarea sub acţiunea unei varietăţi de mecanisme enzimatice cum ar fi *hidroliza*, *oxidarea*, *hidroxilarea*, *metilarea*, *decarboxilarea*, *sulfatarea* şi *glucuronizarea*. Catabolizarea steroizilor implică obişnuit reducerea moleculei lor şi conjugarea lor cu sulfaţi sau glucuronizi, ceea ce creşte solubilitatea lor în apă, permiţând excretarea prin urină. Ficatul este principalul organ responsabil de conjugarea *steroizilor*. *Hormonii tiroidieni ioduraţi* sunt inactivaţi prin eliminarea din molecula lor a iodului. *Hormonii proteici* sunt hidrolizaţi de proteaze, după reducerea, eventual, a punţilor disulfidice din molecula lor. Degradarea hormonilor are loc în general după interacţiunea acestora cu ţesuturile ţintă. În cazul hormonilor proteici şi al catecolaminelor, degradarea are loc după interacţiunea cu receptorii de membrană, interiorizarea complexului hormon-receptor şi disocierea complexului respectiv în cele două componente, şi are loc în lizozomi. În general, catabolizarea hormonilor este un proces relativ constant, astfel încât concentraţia plasmatică a hormonilor reflectă relativ fidel rata sintezei acestora. În general, doar o mică fracţie hormonală (<1%) este excretată normal prin urină sau fecale sub formă intactă. Rata de *clearance* hormonal poate fi modificată: ea poate să scadă ca rezultat al unei concentraţii plasmatice mărite a proteinelor de transport hormonal, sau să crească datorită unei concentraţii reduse a proteinelor transportoare.

CONVERSIA PERIFERICĂ A HORMONILOR

În unele cazuri, celulele endocrine secretă o formă inactivă sau slab activă de hormon iar aceasta este convertită într-o formă mai activă de către un alt ţesut. Acest tip de conversie periferică are loc în sânge, ficat, rinichi, pulmoni sau în ţesuturile ţintă ale unor hormoni. Aceste ţesuturi conţin enzime capabile de interconverisa hormonilor. Exemple: 1) peste 60% din testosteronul plasmatic la femeie rezultă din conversia

Scanned with OKEN Scanner

hepatică a androstendionului (un androgen slab), secretat de către cortexul adrenal. 2) Renina, o enzimă proteolitică de origine renală converteşte angiotensinogenul la angiotensină I în sânge, iar angiotensina I este convertită în pulmoni la angiotensină II, un vasopresor foarte puternic şi stimulator al secreţiei de aldosteron. 3) Testosteronul secretat de celulele Leydig este convertit la o formă mai potentă, 5 alpha-dihidrotestosteronul, în celulele ţintă. 4) Ficatul converteşte tiroxina (slab activă) la triiodotironină (mai activă). 5) 17β-Estradiolul este convertit la estronă în ţesuturile periferice, inclusiv celulele adipoase. Considerată o formă de catabolism, estrona este un estrogen natural relativ potent (Ogle şi Costoff, 1996).

MECANISME DE REGLARE HORMONALĂ

Prin intermediul hormonilor sunt reglate quasitotalitatea proceselor fiziologice din organismul animal. Mecanismele reglatoare sunt variate şi de complexitate diferită.

Mecanisme de control feedback

Efectele hormonilor sunt proporţionale cu concentraţiile lor sanguine. Astfel, controlul concentraţiilor hormonale plasmatice este de importanţă deosebită în reglarea funcţiilor fiziologice. Aşa după cum a fost prezentat, unul din importanţii factori care afectează concentraţia hormonilor în sânge este rata secreţiei acestora. Un mecanism de control hormonal este mecanismul feedback, în care concentraţia de hormon este monitorizată la o anumită valoare prin creşterea sau scăderea ratei de secreţie de către un anumit organ.

Cel mai obişnuit sistem feedback este **feedback**-ul **negativ**, în care monitorizarea continuă permite sistemului să contracareze variaţiile de secreţie hormonală sau să menţină un mediu relativ constant. Un exemplu de mecanism feedback negativ este cel prezentat în figura 10.5A referitor la reglarea pH-ului intestinal. Creşterea aciditătii duodenale are efect stimulator (+) asupra secreţiei de secretină. Secretina stimulează secreţia de bicarbonat hepatic şi de bicarbonat pancreatic şi inhibă secreţia gastrică de acid clorhidric. Toate aceste acţiuni au ca efect scăderea aciditătii intestinale, cu efect inhibitor asupra secreţiei de secretină.

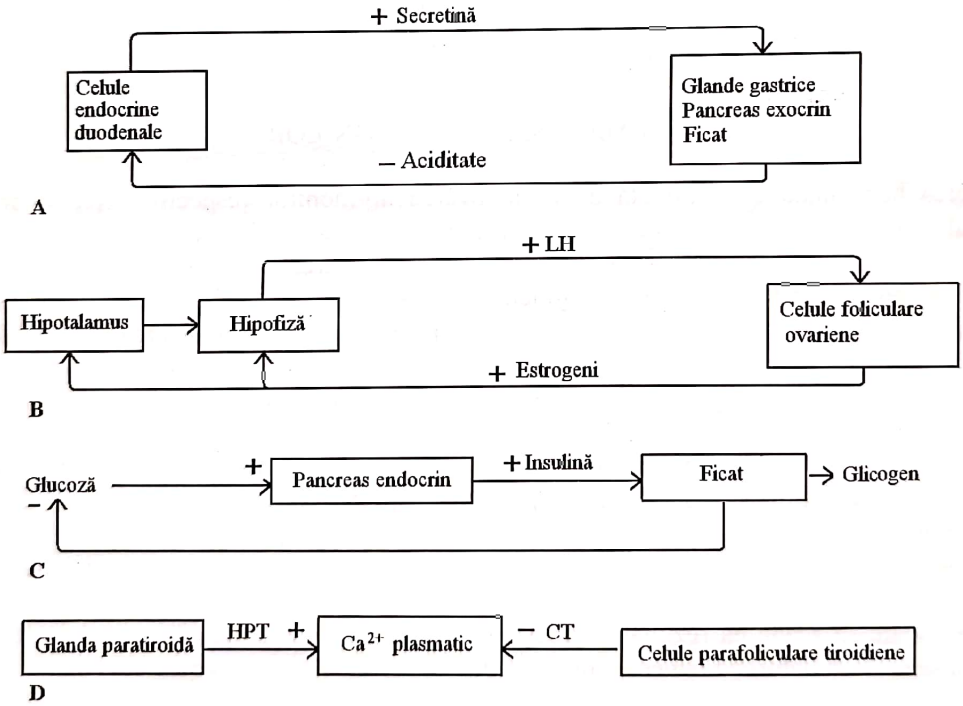


Figura 10.5. Schema unor mecanisme de reglare endocrină: A – mecanism *feedback* negativ; B – mecanism *feedback* pozitiv; C – mecanism *feed forward*; D – mecanism *push – pull* (vezi explicaţii detaliate în text) (original).

Sistemele de *feedback* pozitiv sunt mult mai rare decât cele de control feedback negativ. Un exemplu de control **feedback pozitiv** este cel referitor la reglarea ovulaţiei: creşterea secreţiei de hormoni estrogeni (+) în faza de proestrus a ciclului sexual determină creşterea secreţiei de LH, care la rândul său stimulează în continuare (+) secreţia de estrogeni (fig. 10.5B). Creşterea bruscă a nivelului de LH constituie valul

Scanned with OKEN Scanner

preovulator de LH, deoarece el induce ovulaţia. După atingerea valorii maxime, nivelul plasmatic al LH scade brusc în ciuda menţinerii unui nivel ridicat al estrogenilor. Acest aspect relevă natura autolimitatoare a sistemelor feedback pozitive. Ea se datorează capacităţii limitate a celulelor de a produce hormon şi existenţei unor mecanisme feedback negative suplimentare care limitează amplitudinea răspunsului.

Mecanisme de control feed-forward

Aceste mecanisme pot fi pozitive sau negative şi se întâlnesc frecvent în reglarea proceselor metabolice. Mecanismele feed-forward sunt componente ale unor circuite *feedback* mai complexe. Cel mai la îndemână exemplu de ilustrare a mecanismului *feed-forward* este reglarea glicemiei prin acţiunea insulinei (fig. 10.5C). Creşterea nivelului glucozei (+) stimulează secreţia de insulină (+) care acţionează asupra ficatului stimulând preluarea de glucoză (+). Preluarea glucozei scade nivelul plasmatic al acesteia reducând stimulul de mobilizare a insulinei (−).

Mecanismele de control push-pull

Sistemele de control *push-pull* constau în faptul că un hormon A stimulează creşterea unui produs (+) în timp ce un hormon B inhibă creşterea aceluiaşi produs (−). Un exemplu tipic de control *push-pull* este reglarea nivelului plasmatic al Ca^{2+} prin acţiunea hormonilor calcitonina şi parathormonul. Hormonul paratiroidian creşte concentraţia plasmatică a calciului (*push up*), iar calcitonina o scade (*pull down*), fără acţiune *feedback* negativă directă asupra ţesuturilor secretoare ale acestor hormoni (fig. 10.5D).

HIPOTALAMUSUL

ORGANIZAREA FUNCŢIONALĂ A HIPOTALAMUSULUI ŞI HORMONII HIPOTALAMICI

Aşa după cum a fost arătat anterior, cele două sisteme majore de control al diferitelor funcţii ale organismului sunt sistemul nervos şi sistemul endocrin. Legătura dintre aceste două sisteme este realizată în cea mai mare parte de către hipotalamus. Hipotalamusul este o parte a diencefalului care formează planşeul ventriculului al IV-lea, având în alcătuirea sa chiasma optică, *tuber cinereum*, corpii mamilari şi eminenţa mediană. La acestea se mai adaugă infundibulum (tija lobului posterior hipofizar) şi neurohipofiza, ambele structuri reprezentând extinderi ale hipotalamusului în glanda hipofiză. Principalii nuclei hipotalamici sunt cei prezentaţi în fig. 10.6. Hipotalamusul sintetizează peptide şi amine cu rol în controlul activităţii hipofizare. Ca răspuns, hipofiza sintetizează două categorii de hormoni: hormoni tropi (care influenţează activitatea secretorie a altor glande endocrine) şi hormoni cu efecte biologice directe. Hipotalamusul este şi un important centru nervos cu rol în coordonarea directă a numeroase funcţii vegetative.

În timp ce neuronii hipofizei posterioare sunt influenţaţi direct de către impulsuri nervoase sosite de la hipotalamus, adenohipofiza beneficiază de alt sistem de control hipotalamic, prin intermediul *hormonilor reglatori* sau *hipofizotropi*. Hormonii reglatori (sau hipofizotropi) produşi de către hipotalamus sunt

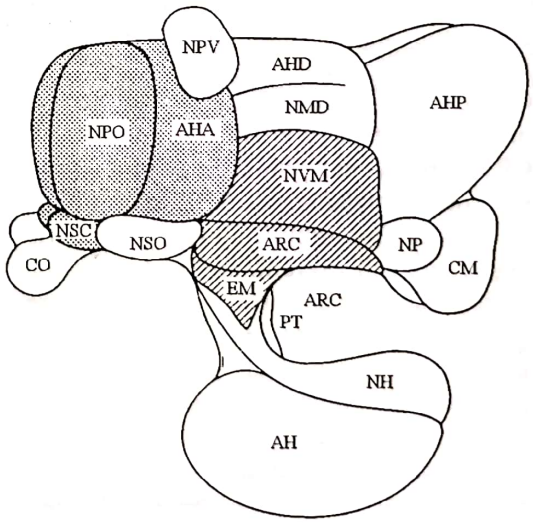


Figura 10.6. Nucleii hipotalamici şi glanda hipofiză. AH – adenohipofiza; ARC – nucleul arcuat; AHA – aria hipotalamică anterioară; AHD – aria hipotalamică dorsală; NMD, nucleul median dorsal; EM – eminenţa mediană; NH – neurohipofiza; CM – corpii mamilari; NP – nucleul premamilar; CO – chiasma optică; NPV – nucleul paraventricular; NPO – nuclei preoptici; AHP – aria hipotalamică posterioară; PT – *pars tuberalis*; NSC – nucleul suprachiasmatic; NSO – nucleul supraoptic; NVM – nucleul ventromedian. Zona punctată reprezintă nucleii care controlează valul preovulator de LH şi FSH. Zona haşurată reprezintă nucleii care controlează secreţia de fond a LH şi FSH (preluare după Hafez, E.S.E., 1993, *Reproduction in farm animals*, 6th edition, Williams & Wilkins).

Scanned with OKEN Scanner

transportaţi în eminenţa mediană, apoi, pe calea sistemului portal venos, ajung la hipofiză unde stimulează eliberarea hormonilor adenohipofizari. Sinteza hormonilor hipofizotropi este reglată pe baza imputurilor nervoase şi umorale ajunse la hipotalamus.

Hipotalamusul secretă următorii hormoni hipofizotropi (tabelul 10.1):

1. hormonul eliberator de corticotropină (*corticotropin-releasing hormone*, CRH), un polipeptid care stimulează secreţia hipofizară de corticotropină (ACTH);
2. hormonul eliberator de gonadotropi (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH), care activează atât secreţia de hormon foliculostimulator (FSH) cât şi secreţia de hormon luteinizant (LH);
3. hormonul eliberator de tirotropină (*thyrotropin-releasing hormone*, TRH), un polipeptid care stimulează secreţia hipofizară de tirotropină;
4. hormonul de eliberare a hormonului de creştere (*growth hormone-releasing hormone*, GH-RH), cu denumirea mai veche de hormon de eliberare a hormonului somatotrop, STH-RH), un polipeptid care stimulează secreţia hipofizară de hormon de creştere (*growth hormone*, GH);
5. somatostatinul, polipeptid care inhibă secreţia de hormon de creştere (GH);
6. dopamina, care inhibă secreţia hipofizară de prolactină (tabelul 10.1).

Tabelul 10.1

Principalii hormoni hipotalamici hipofizotropi (după Cunningham, J.G., 1992)

Hormonul	Abrevierea	Locul de sinteză
Hormonul eliberator de corticotropină	CRH	Nucleul paraventricular
Hormonul eliberator de gonadotropi	GnRH	Aria preoptică
Hormonul inhibitor al hormonului de creştere (somatostatinul)	GH-IH	Aria hipotalamică anterioară
Hormonul de eliberare a homonului de creştere	GH-RH	Nucleul arcuat
Hormonul eliberator de tirotropină	TRH	Nucleul paraventricular
Factorul eliberator de prolactină	PRF	?
Hormonul inhibitor de prolactină (dopamină)	PIH	Nucleul arcuat

Hormonii hipotalamici hipofizotropi, cu excepţia dopaminei, sunt peptide. În tabelul 10.1, nu a fost evidenţiat nici un hormon hipotalamic stimulator al secreţiei de prolactină. Există unele cercetări care atestă că peptidul intestinal vasoactiv (VIP[3]) joacă un rol important în stimularea secreţiei de prolactină. La acesta se adaugă PRF, *prolactin-releasing factor*, a cărui eliberare este încă discutată.

MECANISMELE DE REGLARE A SECREŢIILOR HIPOTALAMICE

Cel mai important sistem reglator al secreţiilor hormonale hipotalamice este inhibiţia *feedback*. Mecanismul feedback de control al secreţiei hipotalamice prin recepţionarea concentraţiei hormonilor glandelor ţintă este un mecanism *feedback lung*. Nivelul sanguin al hormonilor tropi hipofizari exercită un control *feedback* asupra secreţiei hipotalamice, constituind *feedback scurt*. Însuşi nivelul sanguin al hormonilor hipotalamici hipofizotropi exercită control asupra propriei lor secreţii hipotalamice, constituind *feedback ultrascurt*. De exemplu, cortizolul este sintetizat ca efect stimulator al ACTH asupra suprarenalei. Cortizolul la rândul lui exercită un efect *feedback* negativ asupra secreţiei hipotalamice de CRH constituind mecanismul *feedback* cu buclă lungă sau *feedback* lung. Nivelul sanguin crescut al ACTH inhibă secreţia de CRH hipotalamic prin mecanism *feedback* scurt. Însuşi nivelul crescut al CRH are efect inhibitor asupra secreţiei hipotalamice de CRH, constituind *feedback*-ul ultrascurt.

Chiar în condiţiile inhibiţiei *feedback* negative, secreţia antero-hipofizei nu este constantă. De exemplu, deşi estrogenii exercită un efect *feedback* negativ continuu şi puternic asupra secreţiei de gonadotropine, secreţia de gonadotropine alternează între secreţie şi nonsecreţie având, astfel, caracter *pulsatil*. În cazul gonadotropinelor, ovarul influenţează rata pulsurilor şi amplitudinea fiecărui puls. Secreţia intensă de progesteron este asociată cu o scădere a ratei pulsatile şi o creştere a amplitudinii pulsurilor secretoare de gonadotropi în timp ce estrogenii au efect opus.

[3] Denumirea peptidului, *vasoactiv intestinal peptide* (VIP), i-a fost dată după prima acţiune fiziologică descoperită a acestui hormon şi organul din care a fost iniţial izolat. Ulterior i-au fost descoperite şi alte acţiuni fiziologice precum şi alte ţesuturi care îl secretă.

Scanned with OKEN Scanner

Secreţia de ACTH (şi cortizol) prezintă variaţii circadiene, cu valori minime la miezul nopţii şi maxime la orele 6 a.m., conferind acestei secreţii un caracter pulsatil. În schimb, secreţia de GH prezintă un maxim la câteva ore la începutul somnului profund. Concentraţiile hormonale apar crescute în plasmă atunci când rata secreţiei pulsatile depăşeşte rata de *clearance* renal. În cazul ACTH şi GH variaţiile de concentraţie plasmatică pezintă *peack*-uri zilnice. Când rata pulsatilă este mare, în plasmă apar concentraţii hormonale crescute. Dacă hormonul cercetat prezintă un bioritm secretor circadian, aceasta este de luat în considerare la alegerea momentului optim de recoltare a sângelui (Cunningham, 1992).

SISTEMUL PORTAL VENOS HIPOTALAMO-HIPOFIZAR

Artera hipofizară dorsală (superioară), care aprovizionează cu oxigen şi substanţe nutritive adenohipofiza (artera hipofizară ventrală, respectiv, inferioară, aprovizionează neurohipofiza), se capilarizează în *eminenţa mediană* hipotalamică şi *reţeaua sinusoidală infundibulară* constituind *plexul capilar primar* al sistemului port (fig. 10.7). Din aceste sinusoide sângele este drenat prin două vene portale lungi şi ajunge în sinusoidele din *plexul capilar secundar* ale pars distalis hipofizare. Sângele din aceste capilare este drenat în vene care în cele din urmă se varsă în vena jugulară. Existenţa acestui sistem port venos dă posibilitate sângelui care irigă eminenţa mediană de a se încărca cu produşi de secreţie hipotalamică depozitaţi în eminenţa mediană şi de a-i transporta la celulele adenohipofizei. Sistemul venos port hipofizar a fost descris în 1930 la Budapesta de către G.T. Popa şi U. Fielding, student în medicină şi, respectiv, profesor universitar, dar aceşti autori nu au putut determina direcţia de curgere a sângelui prin sistemul care le poartă numele. În 1950, Geoffrey Harris a completat descrierea sistemului port hipofizar identificând direcţia de curgere a sângelui din plexul eminenţei mediane spre *pars distalis* hipofizară.

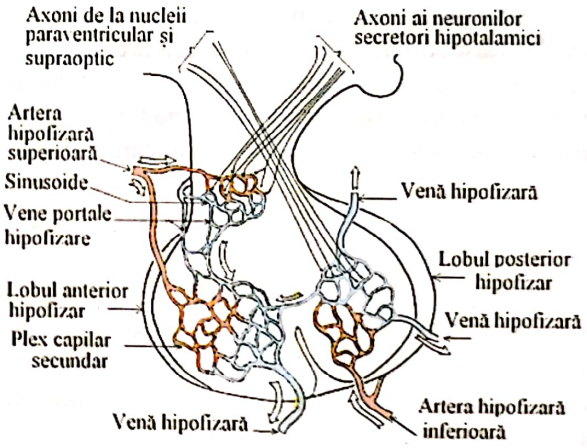


Figura 10.7. Schema sistemului port venos hipotalamo-hipofizar cu indicarea, prin săgeţile groase, a câtorva sensuri de curgere a sângelui. Neuronii secretori hipotalamici îşi transportă produsul de secreţia în plexul primar al sistemului port venos hipofizar, pe cale prelungirilor lor axonale. Sângele portal preia produşii de secreţie şi îi transportă la plexul secundar din lobul anterior al hipofizei. Fac excepţie neuronii din nucleii supraoptic şi paraventricular, care îşi transportă produsul de secreţie direct în hipofiza posterioară (compară cu figura 11.1).

Ulterior s-a constatat că în unele vase portale sângele curge şi în direcţie inversă, adică de la hipofiză spre hipotalamus (Török). Aceste vase ar putea constitui un canal rapid de transmitere a informaţiei de la sistemul reglat (hipofiza) spre sistemul reglator (hipotalamusul) în cadrul mecanismului de control prin *feedback* scurt.

HIPOFIZA

Hipofiza (*hypophysis cerebri* sau *glanda pituitară*) este alcătuită din adenohipofiză (*pars distalis* sau lobul anterior), neurohipofiza (*pars nervosa* sau lobul posterior), porţiunea intermediară (*pars intermedia* sau lobul intermediar) şi porţiunea tuberală (*pars tuberalis*). Embrionar, adenohipofiza se formează dintr-o evaginaţie a ectodermului embrionar bucal, denumită *punga lui Rathke*, care se extinde venind în contact cu neurohipofiza, ce apare sub forma unei evaginaţii a podelei ventriculului al patrulea. Neurohipofiza provine din neuroderm, o evaginaţie a tubului neural la baza hipotalamusului.

Scanned with OKEN Scanner

NEUROHIPOFIZA

Neurohipofiza este alcătuită din prelungiri neuronale axonale ale neuronilor hipotalamici din nucleul supraoptic şi nucleul paraventricular. Astfel, neurohipofiza este o extindere a hipotalamusului în hipofiză: corpurile celulare neuronale sunt în hipotalamus, axonii acestor neuroni formează tija lobului posterior, iar terminaţiile axonale sunt în lobul posterior hipofizar. Neuronii endocrino-secretori care alcătuiesc hipofiza diferă de neuronii care transmit semnale nervoase, astfel: 1. neuronii secretori nu inervează alţi neuroni, deşi ei sunt inervaţi; 2. produsul de secreţie al neuronilor secretori este secretat în sânge; 3. produsul lor de secreţie acţionează la distanţă de neuronii în care a fost sintetizat, determinând răspunsuri biologice directe.

Primele rezultate privind rolul fiziologic al neurohipofizei au fost obţinute de Oliver şi Schafer în 1895: injectând extract hipofizar total, autorii au obţinut o creştere a presiunii sângelui. Acest efect a fost asociat curând cu lobul posterior hipofizar. Efectul vasoconstrictor se datorează hormonului posterohipofizar *vasopresina*. Prezenţa celui de-al doilea hormon posterohipofizar, *oxitocina*, a fost dovedită de Gaines în 1915, provocând ejecţia laptelui prin injectarea de extract glandular posterohipofizar. În 1941, Ely şi Peterson au obţinut ejecţia laptelui dintr-o glandă mamară denervată perfuzată cu sânge conţinând extract de hipofiză posterioară. Ambii hormoni neurohipofizari au fost izolaţi şi secvenţializaţi de către du Vigneaud în 1954. Aceşti hormoni au fost primele peptide ale căror secvenţe de aminoacizi au fost elucidate.

Ambii hormoni neurohipofizari sunt sintetizaţi în nucleii supraoptic şi paraventricular din hipotalamus. Atât sinteza vasopresinei cât şi a oxitocinei implică mai intâi producerea preprohormonilor: *prepropresofizina* pentru vasopresină şi *preprooxifizina* pentru oxitocină la nivelul corpului celulelor secretoare din hipotalamus. Porţiunea „pre" este îndepărtată din molecule înainte ca acestea să fie împachetate în vezicule de secreţie. În timpul transportului veziculelor de secreţie de-a lungul axonilor, prohormonii sunt clivaţi formându-se oxitocina şi, respectiv, vasopresina. Fragmentele peptidice îndepărtate se numesc *neurofizin I* şi, respectiv, *neurofizin II*. Neurofizinele au rol de proteine carrier.

Eliberarea hormonilor peptidici din lobul posterior este iniţiată de hipotalamus ca rezultat al depolarizării corpului celulelor secretoare de către aferenţe neuronale, deosebite pentru secreţia de oxitocină şi pentru cea de vasopresină. Potenţialul de acţiune generat în aceste celule se transmite de-a lungul axonilor către terminalul nervos unde sunt stocate granulele ce conţin cei doi hormoni. Depolarizarea membranei terminaţiilor nervoase determină influxul de calciu care iniţiază eliberarea hormonului printr-un proces de exocitoză.

Vasopresina

Numită şi *hormon antidiuretic*, vasopresina este un peptid cu secvenţă de nouă aminoacizi la om şi o punte disulfidică între aminoacizii 1 şi 6. Secvenţa de aminoacizi nu este identică la toate speciile. La mamifere, vasopresina prezintă în poziţia 8 aminoacidul arginina, fiind o *arginin*-vasopresină. Excepţie face porcul, la care vasopresina are arginina din poziţia 8 înlocuită cu lizină, fiind o *lizin*-vasopresină. Păsările şi peştii prezintă o *arginin-vasotocină*.

Vasopresina exercită două efecte fiziologice. Primul şi cel mai important constă în stimularea reabsorbţiei apei din tubii distali şi tubii colectori renali, micşorând diureza, de unde şi numele de hormon antidiuretic. Efectul antidiuretic al vasopresinei se exercită prin activarea mesagerului secundar, AMPc, în urma legării de receptorii membranari specifici (V_2) aflaţi pe suprafaţa serosală a celulelor tubilor distali şi a tubilor colectori. AMPc activează o protein kinază care la rândul ei acţionează asupra unei proteine membranare de pe membrana mucosală a celulelor epiteliale tubulare, determinând creşterea permeabilităţii pentru apă a polului apical al acestor celule. Aceasta permite apei din fluidul tubular şi canalul colector să pătrundă în celulă. Polul bazal fiind deja permeabil, apa ajunge în spaţiile interstiţiale a căror osmolaritate apare cu atât mai mare cu cât interesează o zonă medulară renală mai profundă (vezi şi *Mecanismul elaborării unei urine concentrate; rolul hormonului antidiuretic*, în *Sistemul excretor*).

Cel de-al doilea efect fiziologic al vasopresinei este cel vasoconstrictor şi, în consecinţă, hipertensiv. Efectul presor al vasopresinei este iniţiat prin cuplarea cu receptori (V_1) ai fibrelor musculare netede, ceea ce duce la activarea *inozitol fosfatului* (IP3). Acest efect are o durată de 10–15 minute, se obţine prin administrarea intravenoasă a hormonului şi apare la doze superioare celor antidiuretice, astfel că semnificaţia lui este mai mult farmacologică decât fiziologică. Dintre acţiunile secundare ale vasopresinei mai fac parte facilitarea absorbţiei intestinale şi reducerea perspiraţiei insensibile.

Scanned with OKEN Scanner

Reglarea secreției de vasopresină

Controlul secreției de vasopresină este exercitat de către hipotalamus ca rezultat al modificărilor de osmolaritate a plasmei semnalizate prin intermediul osmoreceptorilor hipotalamici ca şi prin intermediul receptorilor localizaţi în esofag şi stomac, sensibili la contactul cu apa. Creşterea osmolarităţii fluidelor corporale (în ordine: plasma sanguină, lichid cefalorahidian, lichid interstiţial cerebral) acţionează direct asupra osmoreceptorilor hipotalamici determinând creşterea descărcărilor de potenţial de acţiune din osmoreceptori. Stimularea receptorilor determină, la rândul lor, activarea celulelor hipotalamice eliberatoare de vasopresină. Acest sistem de reglare *feedback* negativ este foarte sensibil la schimbările de osmolaritate, menţinând echilibrul solviţi/apă în limite strânse.

Reglarea secreţiei de vasopresină se exercită şi prin variaţiile de volum sanguin şi variaţiile de presiune sanguină. Variaţiile de volum sanguin au efect asupra receptorilor de întindere din atrii. Scăderea volumului sanguin activează *receptorii de întindere* care la rândul lor inhibă activitatea neuronilor vagali ce inhibă osmoreceptorii, crescând astfel eliberarea de vasopresină. Scăderea presiunii sanguine stimulează eliberarea de vasopresină prin activarea *baroreceptorilor* din sinusul carotidian şi arcul aortic.

Principala problemă clinică asociată vasopresinei este hiposecreţia. Hiposecreţia de vasopresină conduce la *diabet insipid* (*diabetus insipidus*), un sindrom caracterizat de eliminarea unei mari cantităţi de urină diluată, cu absenţa glucozei din urină. Acesta este deosebit de *diabetus mellitus* (diabetul zaharat), în care prin urină sunt eliminate mari cantităţi de glucoză, care dau acesteia un gust „dulce" (*mellitus*). Diabetul insipid *hipotalamic* este datorat unei hiposecreţii de vasopresină, în timp ce diabetul insipid *nefrogen* este datorat rinichilor care nu răspund la acţiunea vasopresinei. Privaţiunea de apă sau administrarea de vasopresină permit diferenţierea celor două tipuri de diabet. Animalele cu diabet insipid hipotalamic nu conservă apa când nu sunt adăpate, dar răspund la administrarea de vasopresină. Animalele cu diabet insipid nefrogen nu răspund nici la privarea de apă, nici la vasopresină, deoarece leziunile sunt renale. O cauză a diabetului insipid hipotalamic este neoplazia.

Hipersecreţia de vasopresină, în absenţa unei stimulări osmotice sau volemice, duce la sindromul secreţiei inadecvate de ADH, în etiologia căruia sunt implicate deseori neoplasmele.

ADENOHIPOFIZA

Adenohipofiza (anterohipofiza) este alcătuită din *pars distalis* şi *pars intermedia*. Pars intermedia este mai dezvoltată la vertebratele inferioare decât la mamifere, iar la păsări lipseşte. Principalii hormoni produşi de adenohipofiză sunt: hormonul de creştere (*growth hormone*[4] – GH); prolactina (*prolactin* – PRL); hormonul adrenocorticotrop (*adrenocorticotropic hormone* – ACTH); hormonul stimulator al tiroidei (*thyroid-stimulating hormone* – TSH), hormonul foliculostimulant (*follicle-stimulating hormone* – FSH) şi hormonul luteinizant (*luteinizing hormone* – LH) (tabelul 10.2). Alţi hormoni produşi de hipofiză sunt fragmente moleculare ale proACTH, proopiomelanocortina (POMC). Aceştia sunt *beta-lipotropina* (beta-LPH) şi *beta-endorfina*.

Tabelul 10.2

Principalii hormoni secretaţi de hipofiza anterioară (după Cunningham, 1992, modificat)

Denumirea hormonilor	Abrevierea
Hormoni somatomamotropi	
Hormonul de creştere	GH (*growth hormone*)
Prolactina	PRL (*prolactin*)
Proopiomelanocortine	
Hormonul adrenocorticotrop	ACTH (*adrenocorticotropic hormone*)
Hormoni glicoproteici	
Hormonul tiroidostimulant	TSH (*thyroid-stimulating hormone*)
Hormonul foliculostimulant	FSH (*follicle-stimulating hormone*)
Hormonul luteinizant; hormonul de stimulare a celulelor interstiţiale	LH (*luteinizing hormone*); ICSH (*interstitial cells stimulating hormone*)
Hormonul melano(cito)stimulator	MSH

[4] Deoarece în literatura de specialitate românească sunt folosite abrevierile provenite de la denumirile în limba engleză ale hormonilor sunt prezentate în paranteză denumirile în limba engleză ale hormonilor respectivi alături de abrevierile corespunzătoare.

Scanned with OKEN Scanner

GH, ACTH, TSH, FSH şi LH sunt hormoni glandulotropi. Iniţial, doar patru hormoni anterohipofizari au fost consideraţi hormoni tropi: FSH, ACTH, LH şi TSH, principalul lor efect fiind stimularea secreţiilor hormonale ale unor glande endocrine specifice localizate departe de hipofiză. Ulterior, acestei liste i-a fost adăugat hormonul de creştere (GH) deoarece acest hormon stimulează sinteza hepatică de *somatomedine* care au un efect *feedback* negativ asupra secreţiei de hormon de creştere. Prolactina rămâne astfel singurul hormon anterohipofizar pentru a cărui secreţie nu a fost demonstrată încă o inhibiţie *feedback* negativă din partea ţesuturilor ţintă ale acestui hormon (fig. 10.8).

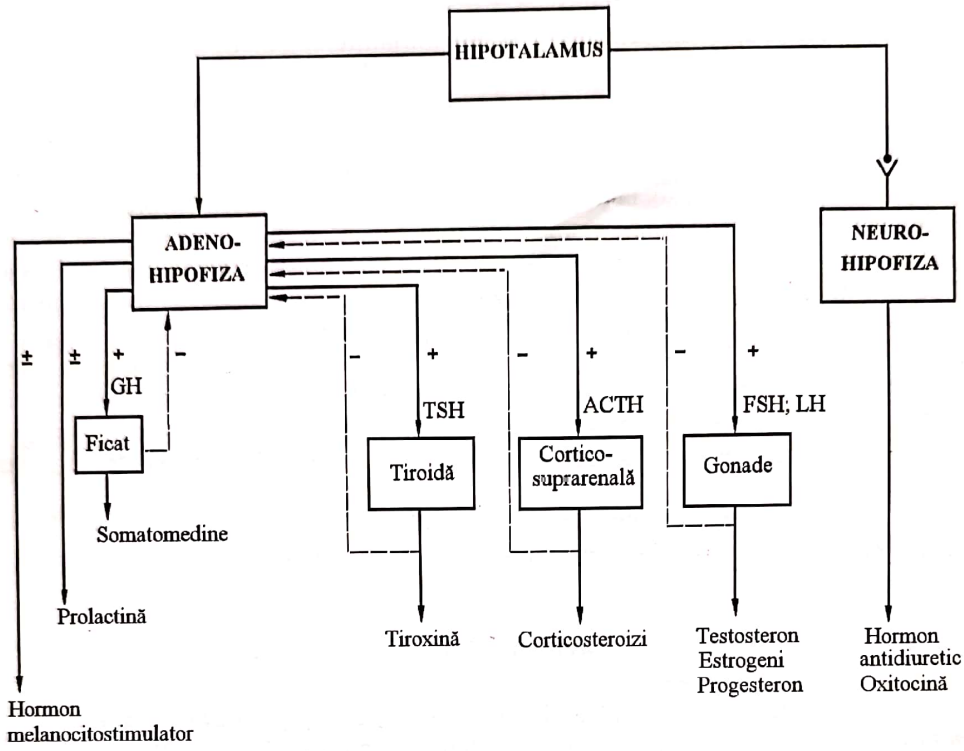


Figura 10.8. Relaţiile adenohipofizei şi ale neurohipofizei cu organele ţintă şi mecanismele de reglare a secreţiilor neurohipofizare. Semnul + indică efect stimulator; semnul – indică efect inhibitor prin mecanism *feedback*. Reglarea prin mecanism *feedback* a secreţiei de prolactină şi hormon melanocitostimulator este încă discutată (±) (original).

GH şi PRL sunt clasificaţi ca hormoni somatomamotropi. Ambii hormoni au structură polipeptidică cu câte două şi, respectiv, trei punţi disulfidice în moleculă. Activităţile celor doi hormoni se suprapun în oarecare măsură datorită omologiei în secvenţele de aminoacizi, de aproximativ 50%. Dintre somatomamotropine, GH este singurul a cărui activitate prezintă specificitate de specie. În familia hormonilor somatomamotropi sunt incluşi hormoni care nu sunt sintetizaţi de adenohipofiză: gonadotropina corionică ecvină (*equine chorionic gonadotropin*, eCG), numită şi gonadotropină serică de iapă gestantă (*pregnant mare serum gonadotropin*, PMSG) şi gonadotropina corionică umană (*human chorionic gonadotropin*, hCG).

ACTH aparţine familiei proopiomelanocortinei, provenind din acelaşi prohormon ca şi β-lipotropina. Proopiomelanocortina este sintetizată în *pars distalis* şi *pars intermedia* ale hipofizei, însă cu rate diferite. În pars intermedia, ACTH este clivat formând α-MSH, hormonul predominant al acestui lob, cu eliberarea unui fragment peptidic cunoscut sub numele de peptida corticotropin-like a lobului intermediar (*corticotropin-like intermediate lobe peptide*, CLIP). Activitatea fiziologică a CLIP este necunoscută. Atât în *pars distalis* cât şi în *pars intermedia*, β-lipotropina este clivată cu formarea de β-endorfine şi γ-lipotropină. Endorfinele au efecte opioide şi par a modula secreţia de hormoni gonadotropi.

TSH, FSH şi LH sunt hormoni glicoproteici deoarece toţi trei prezintă în molecula lor un radical glucidic. Aceşti hormoni prezintă câte o subunitate α şi o subunitate β. Subunitatea β este identică (şi interschimbabilă) pentru cei trei hormoni. Subunitatea α, unică pentru fiecare hormon, asigură specificitatea de acţiune.

Scanned with OKEN Scanner

Toţi hormonii adenohipofizari prezintă variaţii circadiene (diurnale) ale secreţiei. Aceasta înseamnă că secreţia lor prezintă *peak*-uri la fiecare 24 de ore. Ele se datorează unui centru circadian hipotalamic localizat în nucleul suprachiasmatic, care reglează secreţia de hormoni eliberatori hipotalamici. În plus, secreţia hormonală nu este continuă, ci pulsatilă.

Mecanismul de acţiune al hormonilor anterohipofizari

Hormonii anterohipofizari, ca şi alţi hormoni proteici, au molecula prea mare pentru a pătrunde în celulele organelor ţintă prin difuziune sau prin transport celular activ. Pentru a pătrunde în celulă, aceşti hormoni trebuie să se lege de receptori specifici ai membranei celulare. Odată ajunşi în celulă, ei stimulează producerea unui mesager secundar prin intermediul căruia îşi exercită acţiunea. Hormonii anterohipofizari glicoproteici FSH, LH, şi TSH acţionează prin intermediul cAMP şi al protein-kinazei A şi stimulează sinteza adenilat ciclazei. ACTH şi MSH acţionează tot pe calea cAMP. GH şi PRL, în schimb, acţionează prin intermediul tirozin-kinazei (Ogle şi Costoff, 1996).

Hormonul de creştere

Hormonul de creştere (*growth hormone*, GH) este o moleculă proteică cu un număr relativ mic de aminoacizi (191, la om). GH este structural şi filogenetic omolog prolactinei (PRL) şi lactogenului placentar (somatomamotropina corionică umană, HCS). GH, PRL şi HCS formează un grup de hormoni omologi care stimulează creşterea şi lactaţia.

Acţiunile biologice al GH constau în primul rând în stimularea proceselor de creştere a tuturor ţesuturilor capabile de creştere. GH realizează aceste acţiuni prin două mecanisme:

1. stimularea directă a condrocitelor cartilajelor de creştere epifizare[5];
2. stimularea producerii de somatomedină hepatică, cunoscută şi sub numele de *insulin-like growth factor 1* (IGF1), care este un hormon (vezi mai jos).

Pe lângă stimularea generală a proceselor de creştere, GH îndeplineşte o serie de funcţii metabolice generale.

Rolul hormonului de creştere în metabolismul proteic

Sunt cunoscute o serie de efecte ale GH care conduc la creşterea producţiei de proteine: creşte transportul de aminoacizi prin membranele celulare către interiorul celulelor, stimulează metabolismul ribozomal în producerea unor cantităţi mai mari de proteine, stimulează transcripţia de ARN. Prin stimularea catabolismului lipidic, GH reduce catabolismul proteic, protejând proteinele împotriva utilizării lor ca surse de energie.

Rolul hormonului de creştere în metabolismul glucidic

GH are efect anabolizant glucidic. Acest efect este realizat prin diminuarea pătrunderii glucozei în celule şi scăderea utilizării energetice a glucozei. Glucoza astfel economisită este depozitată prin polimerizare sub formă de glicogen. Prin efectele sale asupra metabolismului glucozei, GH predispune la hiperglicemie, ceea ce stimulează secreţia insulinei. GH stimulează şi direct secreţia celulelor β-insulare, putând determina, după un timp, epuizarea acestora, cu instalarea diabetului zaharat de origine hipofizară.

Rolul GH în metabolismul lipidic

GH mobilizează acizii graşi din lipidele de rezervă disponibilizându-i pentru producţia de energie.

Stimularea de către GH a creşterii cartilajelor şi oaselor; rolul somatomedinelor

GH are doar o influenţă indirectă asupra *creşterii cartilajelor* şi *oaselor*. Administrat în culturi de condrocite sau osteocite, GH nu influenţează proliferarea acestora. Administrat *in vivo*, produce creşterea şi proliferarea cartilajelor şi a oaselor. Efectul GH asupra creşterii cartilajelor şi oaselor se exercită prin stimularea ficatului în sinteza IGF-I, proteină cu greutate moleculară mică denumită şi *soma-tomedina C*. IGF-I stimulează din partea GH proliferarea condrocitelor şi a osteo-blastelor în vederea creşterii în lungime a oaselor. Majoritatea funcţiilor metabolice ale hormonului de creştere par a fi rezultatul nu al acţiunii directe a hormonului ci al celei indirecte, prin intermediul somatomedinelor. Somatomedinele sunt produse şi de alte ţesuturi decît cel hepatic avînd efect paracrin sau autocrin.

[5] Efectul direct este contestat de unii autori.

Scanned with OKEN Scanner

Alte efecte ale GH

Creşte retenţia de calciu, favorizând mineralizarea osoasă.

Creşte masa musculară prin crearea de noi celule musculare (hiperplazie musculară, nu hipertrofie).

Stimulează creşterea organelor interne, exceptând creierul.

Stimulează gluconeogeneza.

Stimulează sistemul imunitar.

Reglarea secreţiei de GH

Hipotalamusul produce două neurosecreţii reglatoare: hormonul de eliberare a hormonului de creştere (GH-RH) şi hormonul de inhibare a hormonului de creştere (GH-IH) sau *somatostatinul*. Reglarea secreţiei de GH se face prin mecanism *feedback*: somatomedinele exercită efect inhibitor asupra secreţiei de GH pe trei căi: stimularea secreţiei de GH-IH, inhibarea secreţiei de GH-RH şi inhibarea directă a secreţiei de GH. Efecte stimulatoare asupra secreţiei de GH au somnul, efortul fizic şi hipoglicemia. Dintre aminoacizi, arginina este cel mai eficace stimulator al secreţiei de GH. Efecte inhibitoare asupra secreţiei de GH prezintă hormonii estrogeni şi corticoizii.

Secreţia de GH se desfăşoară în valuri (pulsatil) cu variaţii ale nivelelor sanguine între 5 şi 35 ng/mL, la om. Frecvenţa *peack*-rilor este mai mare la copii (circa 8 pe zi) şi mai mică la adulţi (circa 5 pe zi). Nivelele bazale şi cele ale *peack*-urilor sunt mai mari la tineret şi mai mici la animalele adulte. La scurt timp de la începutul somnului nivelele sunt mai mari decât în perioada de veghe.

Manifestări ale tulburărilor secreţiei GH: nanismul, gigantismul şi acromegalia

Insuficienţa secreţiei GH determină la tineret întârzierea creşterii, componentele morfologice ale corpului dezvoltându-se proporţional, ceea ce este cunoscut sub numele de *nanism*. La două treimi din cazuri, nanismul este însoţit de infantilism genital (micropenis). O treime din cazuri, însă, prezintă dezvoltare sexuală normală, putându-se reproduce (*nanism armonic*). Secreţia exagerată de GH la tineret, a cărui creştere nu a fost încheiată, determină creşterea exagerată a tuturor ţesuturilor, inclusiv osoase. Corpul creşte mai ales în înălţime dacă epifizele oaselor lungi nu au fuzionat cu diafizele, constituind *gigantismul*. Cauza hipersecreţiei de GH este deseori o tumoare a glandei pituitare. Dezvoltarea tumorii conduce de regulă la un hipopituitarism, cu insuficienţă hormonală pituitară globală şi în final moarte dacă nu se intervine chirurgical pentru extirparea tumorii. Hipersecreţia de GH după încheierea creşterii nu mai poate forţa creşterea în înălţime, cartilajele epifizo-diafizare fiind osificate. În schimb, la adulţi, hipersecreţia de GH forţează creşterea ţesuturilor moi şi activitatea osteoblastelor periostale, ducând la îngroşări ale oaselor, mai ales a oaselor mici ale mâinilor şi picioarelor la om, a oaselor craniului, a oaselor supraorbitale, a mandibulei şi a unor porţiuni vertebrale a căror creştere nu încetează la maturitate, constituind *acromegalia*.

Hormonul adrenocorticotrop

Hormonul adrenocorticotrop (ACTH – adrenocorticotropina sau corticotropina) controlează dezvoltarea şi secreţia hormonală corticosuprarenală. Aşa după cum a fost prezentat, sinteza ACTH are la bază precursorul proopiomelanocortina, din scindarea căruia mai rezultă β-lipotropina, β-endorfina, γ-lipotropina şi MSH. ACTH are o perioadă de înjumătăţire de 10–18 minute.

ACTH stimulează zonele fasciculată şi reticulată ale corticosuprarenalei şi, în măsură mai redusă, chiar zona glomerulată corticosuprarenală. Sub influenţa ACTH, secreţia zonei fasciculate creşte rapid, proporţional cu doza, în intervalul a 7–8 minute. Efectele aldosteronoeliberatoare sunt slabe, asigurând doar 30% din secreţia de fond a mineralocorticoizilor. ACTH acţionează (slab) şi asupra celulelor zonei reticulate stimulând secreţia de dehidroepiandrosteron. Ca acţiuni extracorticosuprarenaliene sunt menţionate efectele lipolitice (slabe) şi melanostimulatoare. Activitatea melanotropă a ACTH devine evidentă în insuficienţa corticosuprarenaliană primară, în care hipersecreţia de ACTH determină pigmentarea exagerată a pielii (boala Addison). Efectul de pigmentare a pielii este explicat de asemănarea structurală a ACTH cu MSH (vezi mai jos).

Reglarea secreţiei de ACTH

Principalul factor reglator al secreţiei de ACTH este reprezentat de concentraţia plasmatică a hormonilor glucocorticoizi, în special cortizolul. Sub influenţa glucocorticoizilor, secreţia de ACTH scade printr-un mecanism feedback negativ lung, via inhibarea secreţiei de CRH hipotalamic. Reglarea secreţiei de ACTH se face şi prin feedback scurt (creşterea concentraţiei ACTH în sânge inhibă secreţia de CRH) şi chiar ultrascurt (nivelul sanguin crescut al ACTH are acţiune inhibitoare asupra secreţiei hipofizare de ACTH). Reglarea secreţiei de ACTH se face şi pe cale nervoasă. Diferiţi factori stresanţi, printre care variaţiile

Scanned with OKEN Scanner

termice, traumatismele, hemoragiile, efortul, anoxia, infecţiile, diferite stări psiho-emoţionale, determină reacţii adaptative complexe cunoscute sub denumirea de *sindrom general de adaptare* (Seyle, 1930). Aceste reacţii adaptative se derulează pe axa hipotalamus – hipofiză – corticosuprarenală. Mecanismul de stimulare a secreţiei de ACTH în stres este independent de relaţiile de *feedback* specific dintre cortizol pe de o parte şi hipotalamus şi hipofiză pe de altă parte. Descărcările de ACTH în stres sunt imediate şi se manifestă înainte de a se fi produs scăderea glucocorticoizilor circulanţi.

Hormonul lipotropic

Aşa după cum îi sugerează numele, hormonul lipotropic (LPH) are activitate lipolitică. Importanţa fiziologică a LPH este necunoscută. Concentraţii plasmatice ridicate ale LPH au fost constatate în aldosteronismul primar.

Hormonul tiroidostimulant

Hormonul tiroidostimulant (TSH) sau tirotropina este o glicoproteină prevăzută cu proprietăţi antigenice, cu greutate moleculară de aproximativ 25 kD. Rolul fiziologic al TSH constă în stimularea sintezei şi secreţiei de hormoni tiroidieni ioduraţi. Efectele sale primare asigură dezvoltarea şi funcţia secretorie a glandelor tiroide. La acestea se adaugă acţiunile secundare produse de hormonii tiroidieni ioduraţi, lansaţi în circulaţie sub influenţa TSH. Hipersecreţia de TSH determină hipertrofia glandei tiroide (guşa) iar lipsa sa este urmată de atrofie glandulară.

Administrarea de TSH la animalul normal sau hipofizectomizat determină:

– creşterea debitului sanguin şi al consumului de oxigen şi glucoză în tiroidă;

– hiperplazia tiroidei, obiectivată prin creşterea în volum şi în greutate a glandei şi prin modificările histologice ale celulelor şi veziculelor tiroidiene.

TSH creşte concentraţia iodului în coloidul vezicular de 25 până la 350 de ori. Intensificarea procesului de concentrare se datorează activării pompei membranare de iod. TSH stimulează şi proteoliza tiroglobulinei din coloidul vezicular în vederea eliberării de tirozină. Apoi, TSH stimulează sinteza de tiroxină prin iodurarea succesivă a tirozinei şi eliberarea hormonilor tiroidieni în coloidul vezicular.

Între diferitele efecte ale TSH există un decalaj reprezentat mai întâi de stimularea secreţiei şi apoi a iodocaptării şi a sintezei hormonale. Secreţia de hormoni tiroidieni apare precoce, atingând valorile maxime în primele 2–3 ore de la administrarea TSH, în timp ce captarea iodului se intensifică abia după 24 de ore de la administrare.

Dintre efectele extratiroidiene ale TSH este menţionat efectul lipolitic. Atât efectele tiroidiene cât şi efectul lipolitic sunt exercitate prin activarea adenilat ciclazei membranare şi formarea de AMPc ca mesager secundar. Prin intermediul acestuia, TSH îşi prelungeşte acţiunea deşi el este inactivat în 30–40 de minute.

Activitatea TSH este dublată mai ales la hipotiroidieni de cea a LATS (*factor stimulator tiroidian cu acţiune de lungă durată*) de origine extrahipofizară, probabil limfocitară, întrucât se găseşte în sângele animalelor hipofizectomizate. La om, acest factor sugerează posibilitatea unei hipertiroidii de cauză extrahipofizară.

Reglarea secreţiei de hormon tiroidostimulant

Ca şi în cazul celorlalţi hormoni tropi hipofizari, reglarea secreţiei de TSH se face prin mecanism dublu, nervos şi umoral. În reglarea umorală un rol important revine concentraţiei plasmatice a TSH şi a hormonilor tiroidieni ioduraţi. Într-un mecanism *feedback* lung, excesul plasmatic de tiroxină şi triiodotironină acţionează asupra hipotalamusului care îşi diminuează secreţia de TRH (*thyrotropin-releasing hormone*). Diminuarea secreţiei hipotalamice de TRH determină inhibarea secreţiei hipofizare de TSH. Concentraţia plasmatică a TSH este reglată şi prin mecanism *feedback* scurt, nivelul plasmatic al TSH influenţând secreţia sa hipofizară.

În afara informaţiilor specifice directe, secreţia de TSH este reglată şi de numeroşi factori specifici extero- şi interoceptivi. Diferite excitaţii determinate de variaţiile de temperatură, agresiunile nociceptive, stările psiho-emoţionale etc. sunt transmise pe diferite căi nervoase inclusiv la hipotalamus provocând creşterea descărcărilor de TRH care este transmis pe calea sistemului port venos hipofizar la hipofiză, unde determină creşterea secreţiei de TSH. Secreţia crescută de TSH este o verigă importantă în reglarea secreţiei de hormoni tiroidieni ioduraţi cu rol în reglarea principalelor metabolisme.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Hormonul melanocitostimulator

La animalele inferioare, la care lobul intermediar hipofizar este bine dezvoltat, hormonul melanocitostimulator (melanotropina, MSH) este sintetizat de acest lob. La om şi la alte câteva specii de mamifere la care lobul intermediar este rudimentar, MSH este sintetizat de către celulele care secretă ACTH şi β-lipotropină. Au fost identificate trei fracţiuni peptidice cu acţiune melanotropă: α-MSH, β-MSH şi γ-MSH, deosebite între ele prin numărul şi secvenţa de aminoacizi.

Efectele biologice principale ale MSH sunt bine precizate la reptile, batracieni şi peşti, la care acest hormon determină pigmentarea pielii[6]. La aceste clase de animale, pielea conţine celule *melanofore* în citoplasma cărora se află granule de *melanină*, un pigment de culoare brună. În lipsa MSH, granulele de melanină se agregă în jurul nucleului, iar celula devine incoloră. În prezenţa MSH are loc dispersarea granulelor de melanină în toată citoplasma, ceea ce determină pigmentarea tegumentului.

Păsările şi mamiferele nu posedă celule melanofore dar au totuşi celule care conţin melanină. La mamifere, efectele MSH sunt mai slabe şi limitate la creşterea conţinutului în melanină.

MSH are unele efecte similare cu ale ACTH, stimulând sinteza de hormoni corticosteroizi suprarenalieni, dar efectele sale sunt de 10–20 de ori mai slabe decât ale ACTH. Insuficienţa corticosuprarenaliană determină, pe lângă hipersecreţia de ACTH, şi hipersecreţie de MSH, ceea ce duce la pigmentarea pielii. Suprapigmentarea pielii s-ar putea datora şi scindării ACTH la α-MSH sau poate fi consecinţa creşterii concentraţiei de β-lipotropină şi γ-lipotropină, substanţe care rezultă din scindarea prohormonului ACTH, proopiomelanocortina.

Reglarea secreţiei de hormon melanocitostimulator

Există unele observaţii şi experienţe care evidenţiază secreţia în hipotalamus a unui *hormon inhibitor* al secreţiei de MSH – MSH-IH, melanostatina – la unele specii de animale: lezarea hipotalamusului sau secţionarea tijei hipofizare intensifică pigmentarea ca urmare a unei secreţii crescute de MSH. La om, leziunile hipotalamice nu sunt urmate de pigmentarea exagerată a pielii. La amfibieni au fost puse în evidenţă fibre nervoase adrenergice în lobul intermediar al hipofizei, fibre care inhibă secreţia de MSH. De asemenea, după unii autori, hipotalamusul secretă, cel puţin la unele specii, şi un hormon stimulator al secreţiei de MSH: un MSH-RH. Există şi o posibilitate de reglare a secreţiei de MSH printr-un mecanism de feedback negativ scurt.

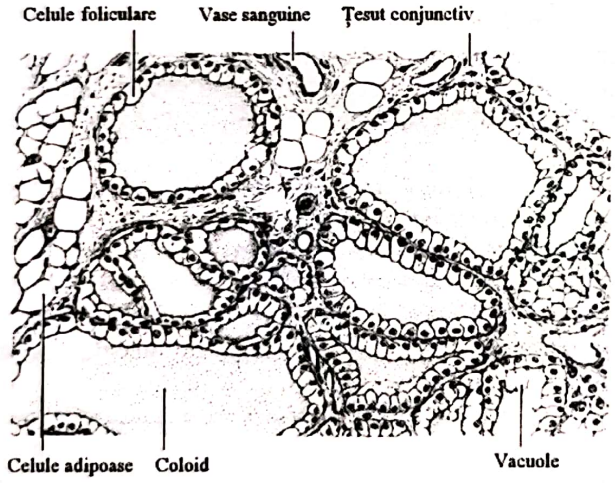


Figura 10.9. Organizarea histofuncţională a tiroidei: celulele foliculare secretoare sunt organizate în foliculi al căror epiteliu unistratificat delimitează cavităţi pline cu coloid, forma de depozit a tiroglobulinei, precursorul imediat al hormonilor tiroidieni ioduraţi. Preluarea tiroglobulinei în vederea eliberării hormonilor tiroidieni ioduraţi duce la apariţia de vacuole în cavităţile foliculare (Cunningham, J.G., 1992, după Turner C.D. şi Bagnara J.T.: *General Endocrinology*, 6th ed., Philadelphia, WB Saunders, 1976, p. 180).

TIROIDA ŞI HORMONII TIROIDIENI IODURAŢI

Tiroida este cea mai importantă glandă endocrină cu rol în reglarea metabolismului. În structura sa, tiroida prezintă *celule foliculare* aranjate pe un singur strat în jurul unor cavităţi pline cu lichid, cu care formează *foliculii tiroidieni*. Lichidul folicular conţine o *substanţă coloidală* ce se colorează omogen, care este principala formă de *stocare* a hormonilor tiroidieni. Mobilizarea coloidului din cavităţile foliculare duce la apariţia de *vacuole* în masa de coloid (fig. 10.9). Celulele foliculare tiroidiene secretă doi hormoni, derivaţi tirozinici ioduraţi: *tetraiodotironina* (tiroxina, T4) şi *triiodotironina* (T3, fig. 10.10). Celulele foliculare sunt cuboidale când secreţia tiroidiană este bazală şi alungite când glanda este

[6] Aceste efect este antagonist melatoninei epifizare, care are acţiune de albire a pielii.

stimulată în vederea eliberării hormonilor. Aspectul este detreminat de volumul de coloid acumulat. Între foliculi se găsesc celulele *parafoliculare* sau *celulele C*. Aceste celule secretă *calcitonină*, hormon neiodurat cu rol în metabolismul calciului (vezi mai jos, subcapitolul *Calcitonina*).

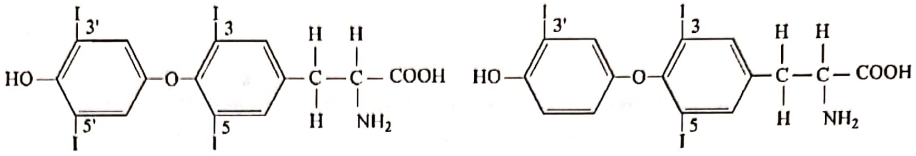


Figura 10.10. Molecula de tiroxină (stânga) şi cea de triiodotironină (dreapta) rezultă din condensarea a câte două molecule de tirozină. Ele conţin în structura lor câte patru şi, respectiv, trei atomi de iod legaţi de inelul tirozil.

SINTEZA HORMONILOR TIROIDIENI IODURAŢI

Hormonii tiroidieni sunt sintetizaţi pe baza a două molecule: *tirozina* şi *iodul*. Tirozina este parte componentă a lanţului de aminoacizi al *tiroglobulinei*, o proteină cu greutate moleculară de circa 660 kD, sintetizată în celulele foliculare şi secretată în lumenul folicular. Pentru sinteza tiroglobulinei, celulele foliculare preiau din circulaţia sanguină, sub controlul TSH, aminoacizii necesari. Proteina serveşte drept matriţă pentru sinteza de hromoni tiroidieni. Iodul provine din absorbţia intestinală[7], fiind apoi transportat la glanda tiroidă de către sânge. Celulele foliculare captează iodura printr-un proces de transport activ transmembranar. Iodul din celulele foliculare este de 25 până la 200 de ori mai concentrat decât cel extracelular. În celulele foliculare, iodul este oxidat la iod elementar care este legat de tirozina încă integrată în lanţul de aminoacizi al tiroglobulinei. Inelul tirozil poate lega doi atomi de iod: când conţine doar un atom de iod se numeşte monoiodotirozină (MIT), când conţine doi atomi de iod se numeşte diiodotirozină (DIT). Două molecule de DIT se pot condensa formând o moleculă de *tetraiodotironină* (3,5,3'5'-tetraiodtironină, T_4 sau tiroxina). Condensarea unei molecule de DIT cu o moleculă de MIT duce la formarea *triiodotironinei* (3,5,3'-triodotironina sau T_3, fig. 10.11). T3 rezultă şi din deiodurarea T4 la poziţia C5', dar această deiodurare nu se realizează în tiroidă, ci în ficat (vezi mai jos). Iodurarea în poziţia 5' în locul poziţiei 5 duce la formarea revers T3 sau rT3, cu slabă acţiune biologică. O enzimă cheie în biosinteza hormonilor tiroidieni este *tiroperoxidaza* (şi un oxidant, peroxidul de hidrogen). Tiroperoxidaza catalizează iodurarea restului tirozil din structura TBG (*thyroxine binding globuline*), globulina care le conţine, şi formarea T_3 şi T_4. Hormonii tiroidieni sunt singurii hormoni care conţin în molecula lor un halogen, iodul.

DEPOZITAREA HORMONILOR TIROIDIENI IODURAŢI

Faţă de formele uzuale de stocare, hormonii tiroidieni iodurați sunt stocaţi sub formă coloidală, în afara celulei foliculare, în lumenul creat de aranjamentul circular al celulelor glandulare. Hormonii T_4 şi T_3 rămân în lumenul folicular până când celula foliculară este stimulată pentru eliberarea acestora. Această formă neobişnuită de depozitare extracelulară permite glandei formarea unor mari rezerve hormonale. Nu se cunoaşte încă motivul pentru care este necesară crearea unei asemenea mari rezerve, cu excepţia faptului că hormonii tiroidieni sunt cei mai importanţi în reglarea metabolismului şi permit animalelor traversarea unor perioade lungi de privare a aportului de iod, fără efecte negative asupra secreţiei de hormoni tiroidieni.

[7] Iodul pătrunde în organism sub formă de iodat sau iodură, odată cu apa şi hrana. Iodatul este convertit la iodură, în stomac. Tiroida captează iodul pentru a-l depozita şi utiliza în sinteza de hormoni. Cantitatea minimă de iod necesară unui om adult este de circa 150 µg/zi sau 1 mg/săptămână. Cantitatea zilnică de iod ingerată de om prin apă, hrană sau „sare iodată" este apreciată la circa 500 µg. Iodurile (I^-) absorbite din tractusul gastrointestinal sunt eliberate în fluidele extracelulare. Concentraţia iodurilor în fluidele extracelulare rămâne, totuşi, scăzută datorită preluării rapide de către glanda tiroidă şi clearance-ului renal. Circa 75% din iodul absorbit pătrunde în tiroidă prin transport activ. Circa două treimi din acesta este utilizat în sinteza de hormoni, restul fiind eliberat în fluidul extracelular. Depozitul tiroidian de iod asigură necesarul organismului pentru sinteza de hormoni tiroidieni iodurați când aportul de iod este scăzut sau absent (Costoff, 1996).

Scanned with OKEN Scanner

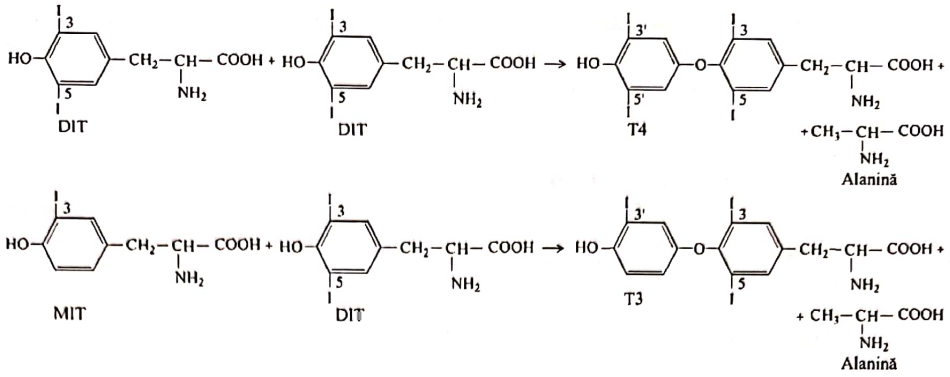


Figura 10.11. Condensarea a două molecule de diiodotirozină (DIT) iodurate la C3 şi C5 duce la formarea unei molecule de 3,5,3'5'-tetraiodotironină, T4) ; din condensarea unei molecule de monoiodotirozină (MIT) iodurată la C3 cu o moleculă de diiodotirozină, iodurată la C3 şi C5, rezultă o moleculă de 3,5,3'-triodotironină (T3). În ambele cazuri, rezultă şi o moleculă de alanină.

MECANISMUL ELIBERĂRII HORMONILOR TIROIDIENI IODURAŢI

Pentru eliberarea în sânge a hormonilor tiroidieni ioduraţi, tiroglobulina TBG care conţine ataşate moleculele de MIT, DIT, T_3 şi T_4 trebuie translocată în celulele foliculare, iar moleculele hormonale, clivate din globulina TBG. Enzimele cheie care realizează acest transfer se găsesc în lizozomi. Molecula tiroglobulinei TBG fuzionează cu lizozomii după pătrunderea în celulă, apoi enzimele lizozomale clivează atât moleculele de tirozină iodurată cât şi pe cele de tironină iodurată din molecula tiroglobulinei. Moleculele de T_3 şi T_4 sunt eliberate prin polul bazal al celulei, pe care îl traversează prin trecere liberă. MIT şi DIT sunt deiodurate de către o enzimă denumită *iodotirozin-dehalogenaza*. Iodul şi tirozina eliberate sunt recirculate pentru formarea de noi molecule de hormon în asociere cu tiroglobulina.

Majoritatea T_3 din circulaţia sanguină provine din deiodurarea T_4. Ţesuturile care conţin cea mai mare concentraţie de enzime deioduratoare sunt ficatul şi rinichii, deşi ţesutul care necesită cea mai mare cantitate de T_3 este muşchiul. Enzima implicată în îndepărtarea unui ion de iod din restul fenolic interior al T_4 şi formarea astfel a T_3 este numită *5'-monodeiodinaza*. Un alt tip de T_3 este format prin deiodurarea inelului fenolic interior al T_4 (C5), rezultând un compus denumit *revers* T_3 (rT_3). rT_3 este format numai de către enzime extratiroidiene deioduratoare (nu prin activitatea glandei tiroide) şi prezintă slabe efecte biologice.

TRANSPORTUL SANGUIN AL HORMONILOR TIROIDIENI IODURAŢI

Aşa după cum a fost prezentat, transportul hormonilor liposolubili în sânge se face prin legarea acestora de o proteină transportoare. În privinţa hormonilor tiroidieni ioduraţi, proteinele transportoare prezintă o mare varietate de specie. Cea mai importantă proteină transportoare este o *globulina transportoare de tiroxină* (TBG, *thyroxine-binding globuline*), cu afinitate crescută pentru T_4 dar cu capacitate scăzută de transport datorită concentraţiei sale reduse în plasma sanguină (doar 2 mg/dL). Aceeaşi globulină este un bun transportor pentru T_3 şi a fost identificată la majoritatea speciilor de animale domestice, cu excepţia pisicii. TBG transportă circa 67% din T_4 şi 45% din T_3. În transportul hormonilor T_3 şi T_4 sunt implicate şi *albuminele serice*, proteine cu afinitate scăzută, dar capacitate ridicată datorită concentraţiei ridicate în plasmă (circa 3 500 mg/dL). Albuminele transportă circa 50% din T_3 şi 10% din T_4. În absenţa TBG, albuminele rămân cel mai important carrier al hormonilor tiroidieni. La toate speciile a fost identificată şi o a treia proteină plasmatică cu rol transportor, *pre-albumina transportoare de tiroxină*. Denumirea de prealbumină se referă la viteza de migrare a proteinei în câmpul electroforetic şi nu la sinteza acesteia. Pre-albumina are o concentraţie plasmatică de 15 mg/dL şi transportă circa 1% din T_3 şi 20% din T_4.

Ca toţi hormonii liposolubili transportaţi în plasmă, majoritatea T_3 şi T_4 sunt legaţi de proteinele transportoare. Doar o cantitate mică de T_3 şi T_4 se află liberă în plasmă pentru a interacţiona direct cu receptorii membranari ai celulelor ţintă. Cantitatea de hormoni tiroidieni ioduraţi aflată liber în plasmă este remarcabil de mică: la om, 0,04% pentru T_4 şi 0,4% pentru T_3. La câine, aceste procente sunt ceva mai mari:

Scanned with OKEN Scanner

1% pentru T_4 şi ceva peste 1% pentru T_3. Aceste procente ceva mai ridicate se datorează unei afinităţi mai scăzute a proteinelor plasmatice pentru hormonii respectivi la câine faţă de om. Echilibrul între hormonii liberi şi cei legaţi este uşor modificat de diferite situaţii fiziologice şi farmacologice. Estrogenii, de exemplu, determină sinteza unor cantităţi mari de TBG hepatice, deplasând echilibrul sanguin al hormonilor tiroidieni ioduraţi în favoarea formei legate.

METABOLIZAREA HORMONILOR TIROIDIENI IODURAŢI

Principala formă de catabolizare a hormonilor tiroidieni ioduraţi este *deiodurarea*. Cu excepţia T3 rezultat din deiodurarea T4, toţi ceilalţi derivaţi rezultaţi din deiodurarea T4 nu au acţiune biologică. Cele două enzime implicate în sinteza T_3 şi rT_3, *5'-deiodinaza* şi *5-deiodinaza* sunt implicate şi în catabolizarea hormonilor tiroidieni. Aceste două enzime sunt suficiente pentru catabolizare deoarece ele nu diferenţiază între poziţiile trei şi cinci din inelele fenolice ale tironinei. Muşchii scheletici, ficatul şi rinichii sunt cele mai importante ţesuturi implicate în catabolismul prin deiodurare al hormonilor tiroidieni ioduraţi. O a doua formă de inactivare a hormonilor tiroidieni ioduraţi este *conjugarea* cu sulfaţi şi glucuronizi, în principal în ficat şi rinichi. Conjugarea este o cale de inactivare mai puţin importantă decât deiodurarea. O a treia formă de catabolizare a hormonilor tiroidieni ioduraţi este *modificarea radicalului alaninic al tironinei prin transaminare sau decarboxilare*. Formele deiodurate şi cele conjugate ale tironinei sunt eliminate în principal prin urină. Tironina nemetabolizată se elimină prin bilă. În intestin, din formele conjugate degradate este eliberat iodul care în parte este reabsorbit prin *ciclul enterohepatic*. Recuperarea tiroidiană şi enterohepatică a iodului este mai eficientă la om decât la câine. Unul intre cele mai interesante aspecte ale hormonilor tiroidieni este timpul de înjumătăţire lung, T_3 are un timp de înjumătăţire de o zi, iar T_4, de 6–7 zile, în timp ce majoritatea celorlalţi hormoni au un timp de înjumătăţire de secunde sau minute. O cauză a acestui lung timp de înjumătăţire este concentraţia plasmatică mare a hormonilor tiroidieni legaţi de proteine, care îi protejează împotriva degradării. Timpul de înjumătăţire mai lung al T_4 faţă de T_3 se datorează legăturii mai strânse a T4 cu proteina transportoare şi, în consecinţă, concentraţiei mai reduse a formei libere a T4 în plasmă.

MECANISMUL DE ACŢIUNE AL HORMONILOR TIROIDIENI IODURAŢI

La nivel de celulă ţintă (hepatocit, de exemplu), proteazele dezleagă proteina carrier de molecula de hormon tiroidian, iar majoritatea T4 este deiodurat la T3. Se consideră că T4 este doar un *prohormon* al T3. T3 şi probabil o parte din T4 pătrund în celulă, unde se leagă de receptorii specifici nucleari (hTR-alfa sau hTR-beta). Complexul T3-receptor pătrunde în nucleu, unde se leagă de ADN intensificând expresia unor gene în ARNm. În cele mai multe cazuri, T3 se leagă de receptori de câteva ori mai rapid decât T4. Hormonii tiroidieni interacţionează direct cu nucleul pentru a iniţia transcripţia ARNm, dar receptori pentru T_3 au fost identificaţi şi pe mitocondrii. După unele cercetări, hormonii tiroidieni se leagă de receptori specifici ai membranei plasmatice şi/sau de cei mitocondriali independent de acţiunile lor nucleare (Ogle, 1996).

EFECTELE BIOLOGICE ALE HORMONILOR TIROIDIENI IODURAŢI

Foarte probabil hormonii tiroidieni sunt determinanţii primari ai **metabolismului general**. Multe din efectele hormonilor tiroidieni au fost demonstrate prin crearea de stări de hipotiroidism sau hipertiroidism. Unul din efectele metabolice generale ale hormonilor tiroidieni este creşterea consumului tisular de oxigen şi, ca rezultat, creşterea producţiei de căldură, ceea ce este cunoscut sub numele de *efect calorigen*. Efectul calorigen se exercită la nivel de mitocondrie. Efectele calorigene ale hormonilor tiroidieni se exercită prin activarea pompei Na^+,K^+-ATP-azice membranare şi a transportului cuplat al ionilor de Na^+ şi K^+ cu cel al *glucozei* şi *aminoacizilor* în vederea formării şi utilizării crescute de ATP. Ca urmare a intensificării reacţiilor oxidative, metabolismul bazal poate creşte cu 60–100% faţă de valorile normale. Excepţie de la efectul calorigen fac creierul, adenohipofiza, testiculele, uterul, limfonodurile şi splina (Costoff, 1996).

Scanned with OKEN Scanner

Metabolismul glucidelor este afectat în câteva modalităţi. Hormonii tiroidieni cresc absorbţia intestinală a glucozei şi facilitează trecerea glucozei în muşchi şi ţesutul adipos. De asemenea, hormonii tiroidieni *facilitează preluarea insulin-mediată a glucozei* de către celule. Dozele mici de hormoni tiroidieni favorizează depunerea glucozei sub formă de glicogen în timp ce dozele mari favorizează glicogenoliza şi gluconeogeneza. Creşterea concentraţiei T3 în hipertiroidism exacerbează simptomele diabetului zaharat.

Alături de hormonul de creştere, hormonii tiroidieni intervin în **metabolismul proteic**, fiind necesari pentru *creşterea normală*. La normotiroidieni, T3 stimulează preluarea de aminoacizi, sinteza de proteine structurale şi enzime, ceea ce echivalează cu o stimulare a anabolismului proteic. La hipertiroidieni, *turnover*-ul proteic este crescut, prin transaminare, dezaminare şi creşterea gluconeogenezei, ceea ce se traduce prin slăbire (Costoff, 1996). Metabolismul proteic este afectat de hormonii tiroidieni atât în sensul intensificării proceselor catabolice, de degradare şi uzură, cât şi al celor anabolice, de sinteză, creştere şi dezvoltare. Privitor la sinteza de enzime: după aproximativ o săptămână de administrare a hormonilor tiroidieni, peste o sută de enzime intracelulare apar crescute. Enzimele oxidative mitocondriale sunt de asemenea crescute şi mult mai active. Mitocondriile din majoritatea celulelor cresc în dimensiuni şi număr în vederea formării unor cantităţi mai mari de ATP şi a energizării funcţiilor celulare.

În ceea ce priveşte **metabolismul lipidic**, hormonii tiroidieni afectează toate aspectele acestui metabolism. La indivizii eutiroizi, T3 favorizează lipogeneza şi sinteza de colesterol. La hipertiroizi se constată lipoliză şi reducerea colesterolului plasmatic. Reducerea colesterolului plasmatic s-ar datora creşterii preluării hepatice a particulelor de lipoproteine cu densitate mică (LDL – *low-density lipoproteins*), asociate cu transportul moleculelor de colesterol (prin creşterea numărului de receptori hepatici pentru LDL), dar şi intensificării degradării colesterolului şi LDL. În acelaşi context, al hipertiroidismului, efectele hormonilor tiroidieni asupra diferitelor metabolisme (glucidic, proteic, lipidic) sunt cel mai adesea catabolice. Ele se traduc prin creşterea metabolismului bazal şi a temperaturii corporale şi sunt însoţite de scădere în greutate.

Asupra *sistemului digestiv*, hormonii tiroidieni au efecte de stimulare a secreţiei de enzime digestive şi a peristaltismului intestinal. Stimularea peristaltismului gastrointestinal conduce deseori la diaree. Scăderea secreţiei de hormoni tiroidieni determină constipaţie. Stimularea secreţiei de enzime digestive, a apetitului şi a digestiei poate contrabalansa scăderea în greutate determinată de creşterea ratei metabolice. Creşterea greutăţii corporale apare deseori în hipotiroidism ca urmare a retenţiei de apă şi acumulării de lipide nemetabolizate.

Asupra *sistemului nervos simpatic*, hormonii tiroidieni au influenţă stimulatoare prin creşterea numărului receptorilor β-adrenergici din ţesutul muscular scheletic, ţesutul adipos şi cord. Aceasta duce la creşterea sensibilităţii organismului la acţiunea catecolaminelor. Folosirea β-blocanţilor dă rezultate în controlul tahicardiei şi al aritmiei la hipertiroidieni.

Hormonii tiroidieni sunt importanţi pentru dezvoltarea normală a ţesuturilor nervoase ale fetusului şi nou-născutului. La om, insuficienţa secreţiei de hormoni tiroidieni în perioada de dezvoltare duce la *retardare mentală*. Invers, hipersecreţia de hormoni tiroidieni asupra sistemului nervos la om se traduce prin fenomene de hiperexcitabilitate, emotivitate, creşterea capacităţii de răspuns, ideaţie şi învăţare, hiperreflexie cu scurtarea perioadei de latenţă, nervozitate, anxietate şi insomnii.

Asupra *sistemului cardiovascular*, hormonii tiroidieni ioduraţi au efecte cronotrope şi inotrope pozitive, materializate în creşterea frecvenţei cardiace şi a forţei de contracţie a cordului. Această acţiune este probabil determinată de creşterea răspunsului celular prin inducerea de β-receptori catecolaminici. Presiunea sângelui este crescută pe baza creşterii presiunii sistolice, fără modificarea presiunii diastolice, efectul final fiind creşterea debitului cardiac.

La mormoloci, administrarea de hormoni tiroidieni grăbeşte fenomenul de metamorfoză în timp ce tiroidectomia duce la întârzierea acestuia. Stimularea metamorfozei este întâlnită numai la batracieni.

Alte efecte ale hormonilor tiroidieni ioduraţi

La indivizii eutiroidieni, hormonii tiroidieni stimulează sintezele proteice în muşchii scheletici, menţin tonusul muscular şi cresc viteza de contracţie musculară. La hipertiroidieni, proteinele musculare au un turnover mai rapid, iar reflexele musculare sunt accentuate. T3 stimulează eritropoieza. În hipertiroidism, disocierea oxihemoglobinei este crescută, cu creşterea disponibilităţii de O_2 pentru celule.

Hormonii tiroidieni cresc rata metabolică a câtorva hormoni. De exemplu, la indivizii hipertiroidieni, timpul de înjumătăţire al cortizolului este scurtat de la 100 de minute la 50 de minute în timp ce în hipotiroidism, acelaşi timp de înjumătăţire este crescut la 150 de minute.

Scanned with OKEN Scanner

Cum TRH (*thyrotropin-releasing hormone*) stimulează secreţia de prolactină (PRL), în hipotiroidism, mecanismul feedback negativ generat de nivelul scăzut al T4 şi T3 duce la creşterea sintezei de TRH care, la rândul lui, determină creşterea sintezei de PRL. Administrarea de hormoni tiroidieni la pacienţi cu hipotiroidism restabileşte nivelul sanguin normal al PRL.

La femeie, în hipotiroidism, ovulaţia este inhibată ducând la infertilitate. Tratamentul cu hormoni tiroidieni restabileşte activitatea normală a ovarului.

REGLAREA SECREŢIEI HORMONILOR TIROIDIENI IODURAŢI

Cel mai important mecanism reglator al secreţiei de hormoni tiroidieni ioduraţi acţionează prin intermediul axei hipotalamo-hipofizare. Unul dintre principalii factori neurogeni de stimulare a secreţiei hipotalamice de TRH (*thyrotropin-releasing hormone*) este frigul. TRH stimulează secreţia hipofizară de tirotropină sau hormon tirostimulator (TSH, *thyro-stimulating hormone*). TSH acţionează asupra celulelor foliculare tiroidiene prin iniţierea formării de AMPc (*adenosine 3',5'-cyclic-monophosphate*) şi fosforilarea protein kinazei. TSH stimulează creşterea celulelor foliculare, regenerarea acestora prin diviziune precum şi vascularizarea tiroidei. TSH controlează toate etapele sintezei de hormoni tiroidieni ioduraţi, cum ar fi: preluarea aminoacizilor de către celulele foliculare, încorporarea acestora în molecula tiroglobulinei sau preluarea tiroglobulinei iodurate din coloidul folicular prin pinocitoză. Secreţia de TSH este reglată şi de nivelul hormonilor tiroidieni printr-un mecanism *feedback* negativ de inhibiţie a secreţiei hipotalamice de TRH (*thyrotropin-releasing hormone*) şi a secreţiei hipofizare de TSH. Ablaţia hipofizei inhibă formarea tiroxinei, cu acumularea de coloid în foliculi (fig. 10.12). Expunerea la frig stimulează în final secreţia de hormoni tiroidieni crescând consumul de oxigen şi metabolismul bazal. Reacţiile psiho-emoţionale inhibă secreţia de TRH şi TSH, concomitent cu reducerea fenomenelor de predominanţă simpatică generalizată.

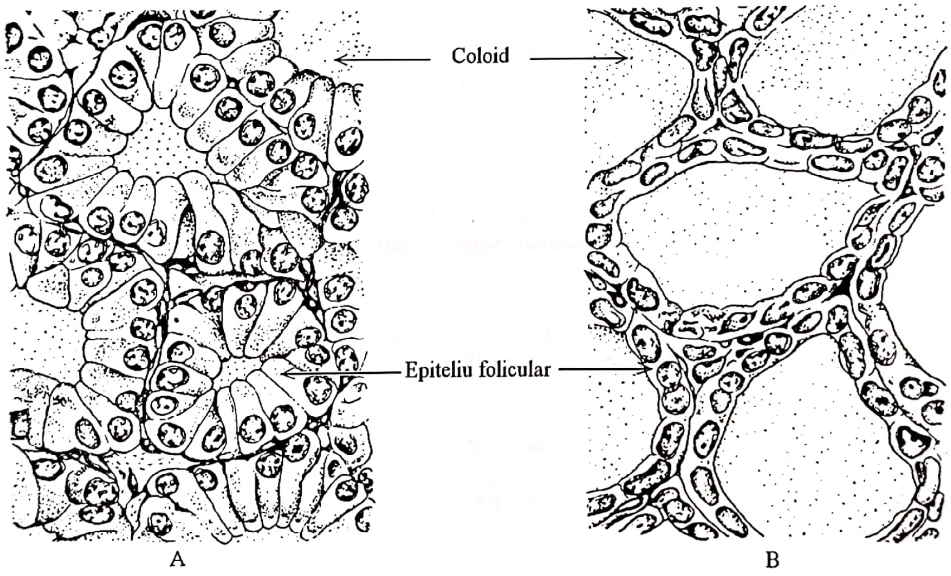


Figura 10.12. Efectul TSH asupra tiroidei: A – tiroidă normală de şobolan; B – tiroidă de şobolan după 6 luni de la ablaţia hipofizei: în absenţa TSH , celulele foliculare nu mai sintetizează hormoni tiroidieni, devenind aplatizate, iar în cavităţile foliculare se acumulează cantităţi ridicate de coloid (după E. Kolb, *Physiologie des animaux domestiques*, 1974).

În **hipertiroidism**, glanda tiroidă mărită de câteva ori în volum secretă hormoni tiroidieni în cantităţi de 5 până la 15 ori mai mari decât normal. Nivelul sanguin al TSH este normal sau scăzut uneori până la zero. O cauză a hipertiroidismului este un anticorp globulinic plasmatic care se leagă de receptorii pentru TSH determinând producerea prelungită a hormonilor tiroidieni. Hipertiroidismul se manifestă prin intoleranţă la căldură, creşterea transpiraţiei, scădere în greutate, grade variate de diaree, slăbiciune musculară, exoftalime şi creşterea ratei metabolismului bazal (creşterea consumului de oxigen).

Scanned with OKEN Scanner

În **hipotiroidism**, producţia scăzută de hormoni tiroidieni determină acumularea de coloid în foliculii tiroidieni. Producţia exagerată de coloid tiroidian se datorează efectului stimulator al TSH hipofizar asupra sintezelor celulelor foliculare tiroidiene, lipsind din sânge hormonii tiroidieni care să determine inhibiţia secreţiei de TSH. Hipotiroidismul poate fi *primar* (determinat de o leziune a glandei tiroide), *secundar* (determinat de insuficienţa secreţiei de TSH hipofizar) sau *terţiar*, determinat de insuficienţa secreţiei de TRH hipotalamic). Acumularea de coloid determină creşterea în dimensiuni a glandei de până la 10 ori faţă de normal, ceea ce este cunoscut sub numele de *guşă*. În unele regiuni ale Globului, în special Alpii elveţieni şi regiunea Marilor Lacuri din Statele Unite, solul conţine cantităţi insuficiente de iod, determinând astfel instalarea semnelor carenţiale la animale şi oameni pe zone geografice întinse (*guşă endemică*). Corectarea deficitului alimentar de iod se face prin consumul de sare iodată.

Guşa coloidală poate să apară şi în condiţiile unui aport normal de iod, în caz de tiroidite, afectarea sistemelor enzimatice cu scăderea sintezei de hormoni tiroidieni sau ingestia unor furaje vegetale care conţin substanţe antitiroidiene. Printre plantele care conţin substanţe guşogene se numără napul, varza, conopida şi rapiţa (din Familia *Cruciferae*). Aceste plante conţin *pregoitrină*, substanţă care în tubul digestiv este convertită la *goitrină*. Goitrina interferează legarea organică a iodului. Unele plante guşogene conţin *tiocianaţi*, substanţe care interferează captarea tiroidiană a iodului. Administrarea unui exces de iod în furaje poate acoperi efectele tiocianaţilor dar nu poate acoperi efectele goitrinei. Unii tiocianaţi sunt utilizaţi în tratamentul hipertiroidismului. Cei mai puternici sunt tiocarbamaţii (tioureea şi tiouracilul).

Hipotiroidismul se manifestă prin somnolenţă, scăderea debitului cardiac şi a volumului sanguin, constipaţie, scăderea capacităţii mintale, insuficienţa multor funcţii trofice ale organismului evidenţiată prin scăderea creşterii părului şi descuamarea pielii, iar în cazurile grave, edematierea întregului corp (mixedem). Insuficienţa dezvoltării sexuale şi retardarea mintală la copil sunt, de asemenea, semne grave ale hipotiroidismului.

Dintre animalele domestice, câinele este cel mai adesea afectat de un sindrom de hipotiroidism. Cauza pare a nu fi alimentară, ci se datorează prezenţei în plasmă a anticorpilor antitiroglobulinici. La pisică, hipotiroidismul este mai frecvent la vârste înaintate, fiind cauzat de tumori.

În diagnosticarea cauzelor hipotiroidismului se utilizează testul de stimulare cu TSH a secreţiei tiroidiene, cu măsurarea ulterioară a concentraţiei T_3 sau T_4 din plasmă (tabelul 10.3).

Tabelul 10.3

Valorile serice medii şi limitele de variaţie (în paranteze) ale T_4 şi T_3 la animale de fermă şi de companie (J.G. Cunningham, 1992, după M. Reap, C. Cass şi D. Hightover: *Thyroxine and triiodothyronine levels in ten species of animals*, Southwestern Vet. 31:31,1978)

Specia	T_4 (µg/dL)	T_3 (ng/dL)
Cal	1,63 ± 0,51 (0,95 – 2,38)	77,1 ± 45,75 (31 – 153)
Vacă	6,22 ± 2,03 (3,60 – 8,9)	92,50 ± 53,61 (41 – 170)
Capră	3,45 ± 0,47 (3,0 – 4,23)	145,9 ± 29,32 (88 – 190)
Oaie	4,41 ± 1,13 (2,95 – 6,15)	99,6 ± 27,34 (63 – 150)
Porc	3,32 ± 0,80 (1,70 – 4,68)	89,8 ± 36,7 (43-140)
Câine	1,51 ± 0,38 (0,70 – 2,18	96,2 ± 21,39 (63 – 130)
Pisică	2,02 ± 0,61 (1,18 – 2,95	64,7 ± 20,62 (39 – 112)

În hipotiroidismul primar, de origine tiroidiană, răspunsul la TSH este diminuat. Determinarea concentraţiei plasmatice a T_3 şi T_4 prezintă importanţă în diagnosticul hipertiroidismului, când valorile sunt de regulă peste limitele normale. Trebuie subliniat, însă, că există o mare variabilitate a concentraţiilor T_3 şi T_4 în funcţie de vârstă, rasă, temperatură ambiantă, hrană, stare de sănătate. Astfel, valorile obţinute trebuie interpretate cu precauţie.

Scanned with OKEN Scanner

GLANDELE SUPRARENALE. GENERALITĂȚI

Glandele suprarenale sunt glande endocrine simetrice, amplasate la polul anterior al rinichilor. Fiecare glandă suprarenală este alcătuită din două entități separate: **corticosuprarenala** și **medulosuprarenala**. Cele două entități suprarenale au origini embrionare diferite și produc hormoni diferiți. Medulosuprarenala provine din neuroectoderm și sintetizează amine: adrenalina și noradrenalina. Corticosuprarenala provine din mezoderm și produce hormoni steroizi cum ar fi cortizol, corticosteron și aldosteron. Alăturarea anatomică a celor două țesuturi glandulare atât de deosebite nu este întâmplătoare: ambele categorii de hormoni au rol în adaptarea organismului la diferite condiții de mediu.

Interesul pentru importanța fiziologică a glandelor suprarenale a crescut în 1930 când Hans Seyle a publicat o serie de lucrări privitoare la efectele adrenalectomiei și la posibilitățile de autoapărare ale animalelor împotriva diferiților factori de stres. Teoria lui Seyle este cunoscută sub numele de **sindrom general de adaptare**, acesta cuprinzând trei faze: faza de *alarmă*, faza de *reacție* și faza de *epuizare*. Conform acestei teorii, acțiunea factorilor de stres determină din partea animalului răspunsuri specifice și răspunsuri nespecifice. Cortexul adrenal este cel mai important organ în derularea răspunsului nespecific. Un exemplu al efectului benefic al secreției de glucocorticoizi în situații de stres este mobilizarea glucozei. Adaptarea animalelor la condiții de mediu stresante este deseori însoțită de hipertrofia cortexului adrenal, ca în cazul puilor de găină crescuți în sistem industrial sau al animalelor sălbatice crescute în captivitate.

GLANDA CORTICOSUPRARENALĂ

La mamifere, corticosuprarenala este organizată în trei zone: *zona glomerulată*, mai îngustă, amplasată la exterior, zona *fasciculată*, amplasată în regiunea mijlocie a glandei și zona *reticulată*, amplasată la interior, în contact cu medulara suprarenală. Toate celulele corticalei suprarenale prezintă însușiri caracteristice sintezei de hormoni steroizi: abundență de picături lipidice (care conțin esteri ai colesterolului), mitocondrii și reticul endoplasmic neted. La om, glanda mai conține o zonă, prezentă doar la făt și în primul an de viață postnatală, denumită *zona fetală*. Zona fetală participă alături de placentă la sinteza de hormoni estrogeni în timpul gestației. Șoarecii și iepurii imaturi prezintă o zonă X care devine zona reticulată la pubertate. Corticosuprarenala produce două mari categorii de hormoni steroizi: *mineralocorticoizi* și *glucocorticoizi*. Mineralocorticoizii sunt produși de zona glomerulată. Ei joacă un important rol în balanța electrolitică și, ca atare, în reglarea presiunii sanguine. Principalul mineralocorticoid este *aldosteronul*. Glucocorticoizii, produși de zona fasciculată (în cel mai mare procent), dar și de zona reticulată au rol important în reglarea principalelor metabolisme, direct sau prin intermediul altor hormoni. Principalul glucocorticoid este **cortizolul**.

BIOSINTEZA, REGLAREA, TRANSPORTUL, METABOLISMUL ȘI EXCREȚIA CORTICOSTEROIZILOR

Biosinteza hormonilor corticosteroizi

Biosinteza hormonilor corticosteroizi implică parcurgerea căilor clasice de sinteză a steroizilor. Așa după cum a fost prezentat, colesterolul este substanța de la care se pornește în sinteza hormonilor steroizi. Colesterolul este disponibil pentru sintezele celulare de hormoni steroizi, fiind depozitat sub formă esterificată în picăturile lipidice ale celulelor sintetizatoare de astfel de hormoni.

Primul pas în sinteza hormonilor steroizi este hidroliza esterilor și eliberarea *colesterolului*. Urmează apoi clivajul, în prezența unei enzime specifice, a catenei laterale a moleculei colesterolului cu eliberarea unui C-21 steroid cunoscut sub numele de *pregnenolon*. Pregnenolonul se formează în mitocondrii. Sinteza oricăror hormoni steroizi, indiferent de forma lor, utilizează pregnenolonul. Momentul critic în biosinteza hormonilor steroizi, care diferențiază steroizii corticosuprarenalieni de steroizii din familia progesteronului, este hidroxilarea la C-21 sub controlul unei *C-21 hidroxilaze*. Diferența dintre mineralocorticoizi (aldosteron) și glucocorticoizi (cortizol) este gruparea hidroxil de la C-17, care este parte a moleculei de glucocorticoid. Așa cum era de așteptat, celulele zonei fasciculate și ale zonei reticulate conțin hidroxilaza

Scanned with OKEN Scanner

pentru C-17 (17α-hidroxilaza), enzimă care lipseşte în celulele zonei glomerulate. Atât aldosteronul cât şi cortizolul prezintă un radical hidroxil la C-11. Datorită diferenţelor importante dintre efectele biologice ale mineralocorticoizilor şi cele ale glucocorticoizilor, zona glomerulată este considerată un ţesut endocrin distinct de zona fasciculată şi zona reticulată.

În sinteza aldosteronului apar doi compuşi intermediari cu activitate biologică semnificativă: *11-deoxicorticosteronul* şi *corticosteronul*. *11-Deoxicorticosteronul* prezintă activitate mineralocorticoidă, deşi este secretat în cantitate mică. *Corticosteronul*, precursorul imediat al aldosteronului, este un glucocorticoid relativ important la animale, deşi este mai puţin activ decât cortizolul.

Celulele corticosuprarenalei sintetizează în oarecare măsură androgeni şi estrogeni. În condiţii normale, cantitatea totală de hormoni sexuali sintetizaţi în corticosuprarenală este redusă, aceasta crescând semnificativ în condiţii patologice.

Rolul ACTH în reglarea şi acţiunile corticosteroizilor

Hormonul adrenocorticotrop menţie activitatea secretorie normală a zonelor fasciculată şi reticulată ale corticosuprarenalei. După adrenalectomie, aceste două zone ale corticosuprarenalei se atrofiază (fig. 10.13). În schimb, zona glomerulată rămâne nemodificată. ACTH interacţionează cu receptori de membrană specifici ai celulelor celor două zone corticale inducând sinteza de AMPc prin activarea adenilat ciclazei. AMPc activează protein kinaza A, care catalizează fosforilarea unei varietăţi de proteine modificându-le, astfel, activitatea. Efectul esenţial al creşterii producţiei de AMPc în celulele adrenocorticale este stimularea producţiei de pregnenolon, precursorul hormonilor steroizi.

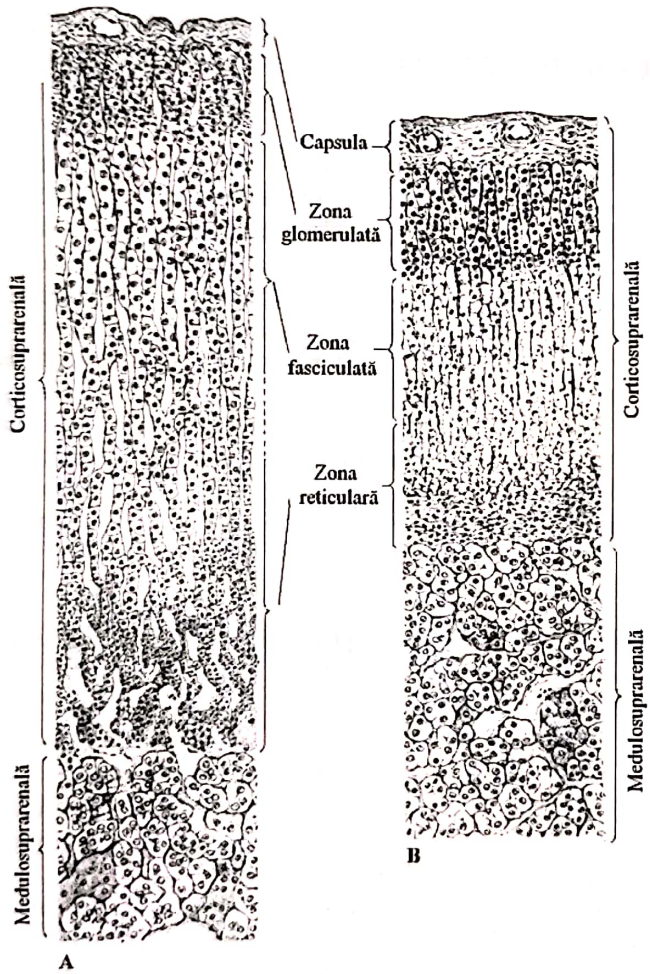


Figura 10.13. Aspect histologic comparativ al glandei suprarenale la şobolan normal (A) şi la şobolan hipofizectomizat (B). Absenţa ACTH la şobolanul hipofizectomizat determină atrofia corticosuprarenalei. În schimb, medulosuprarenala nu este afectată de hipofizectomie (Cunningham, J.G., 1992, după Turner C.D. şi Bagnara J.T.: *General Endocrinology*, 6th ed., Philadelphia, WB Saunders, 1976).

ACTH acţionează slab în reglarea sintezei de aldosteron, deşi este necesar pentru secreţie. În reglarea secreţiei de aldosteron, rolul principal revine angiotensinei II (vezi mai jos, *Hormonii mineralocorticoizi*). Angiotensina II, a cărei sinteză este reglată de rinichi, interacţionează cu receptori de membrană specifici ai zonei glomerulare, dar acest hormon nu induce sinteza de AMPc ca mesager secundar. Angiotensina II acţionează prin intermediul proteinkinazei C pentru a determina conversia colesterolului la pregnenolon.

Un alt efect al ACTH asupra cortexului adrenal este cel trofic. Acest hormon creşte debitul sanguin către glanda corticosuprarenală crescând aportul de oxigen şi substanţe nutritive, dar şi capacitatea glandei de a-şi elibera produşii de secreţie în circulaţia generală. De asemenea, ACTH menţine integritatea funcţională a cortexului adrenal: stimularea cronică a secreţiei de ACTH duce la hipertrofia glandei (zonele fasciculată şi reticulată). Angiotensina II produce hipertrofia zonei glomerulate. Administrarea de ACTH creşte secreţia de hormoni steroizi după circa 2 minute, cu atingerea unui peak în circa 15 minute Hormonii steroizi nu sunt depozitaţi: creşterea ratei de sinteză se reflectă imediat în creşterea ratei de secreţie. Fiind solubili în lipide, aceşti hormoni difuzează rapid prin membrana celulară şi, probabil, pătrund în circulaţie prin simpla difuziune în direcţia gradientului de concentraţie.

Scanned with OKEN Scanner

Transportul sanguin al hormonilor corticosteroizi

Hormonii steroizi sunt, aşa după cum a fost prezentat, lipide, astfel că transportul lor plasmatic este dependent de proteine transportoare. Transportul **cortizolului** este mediat de o globulină specifică, *cortizol-binding globulin* (CBG)[8], cunoscută sub numele de *transcortină*, la om. Din totalul cortizolului plasmatic, 75% este legat de CBG, 15% de albumine, iar restul de 10% este liber, nelegat de proteine. Cantitatea mare de cortizol liber contrastează cu cea de hormoni tiroidieni, în care doar sub 1% din T_4 este în stare liberă. Transportul **aldosteronului** este asociat 50% cu albumina, 10% cu CBG, iar restul de 40% se află în stare liberă în plasmă. Aceste forme de transport legat de proteine fac ca timpul de înjumătăţire să fie relativ ridicat: 90 min pentru cortizol şi circa 15 min pentru aldosteron (diferenţa este atribuită proteinelor transportoare), mult mai lung decât ar fi de aşteptat pentru molecule de aceeaşi mărime.

Diferite stări fiziologice sau patologice pot influenţa totalul de proteine transportoare din plasmă. În timpul gestaţiei, sinteza placentară crescută de estrogeni duce la creşterea sintezei hepatice de CBG, în timp ce disfuncţiile hepatice duc la scăderea sintezei de CBG. O cantitate mare de hormoni legaţi de proteine în plasmă, în timpul gestaţiei, constituie o rezervă din care se completează concentraţia formei libere, necesare pentru reglaje imediate. Deoarece cantitatea totală de hormoni glucocorticoizi se apreciază pe baza dozărilor plasmatice, în clinică trebuie avut în vedere că aceasta nu reflectă doar rata secreţiei hormonale, ci şi concentraţia proteinelor plasmatice transportoare.

Metabolismul şi excreţia hormonilor corticosteroizi

Hormonii steroizi sunt degradaţi metabolic la compuşi care nu mai sunt recunoscuţi de către receptorii specifici şi pot fi excretaţi de către rinichi. Inactivarea este realizată în principal în ficat şi constă în reducerea inelului A şi a grupării ceto din poziţia 3. Procesul se derulează în două etape. În prima etapă, procesul este catalizat de enzima *5 alpha-reductaza.* În etapa următoare, *beta-hidroxisteroid dehidrogenaza* hidrolizează rapid gruparea ceto din poziţia 3. Compusul rezultat este biologic inactiv, dar nu poate fi excretat dacă părăseşte ficatul în această formă. Reamintim că steroizii sunt liposolubili şi traversează liber membrana celulară. Astfel, chiar dacă filtrează liber prin membrana glomerulară, ei reintră uşor în circulaţie difuzând prin traversul celulelor tubulare. Ficatul transformă în continuare produşii rezultaţi în compuşi solubili în apă prin conjugarea lor cu grupări polare la poziţia 3. Compuşii glucuronizaţi sunt principala formă de excreţie a steroizilor. Ei se elimină în principal prin rinichi şi în procent redus (circa 3%) prin bilă. O altă formă de excreţie a steroizilor este cea a sulfoconjugaţilor. Cei mai mulţi sulfoconjugaţi sunt metaboliţi ai androgenilor. Sulfoconjugarea este realizată tot în rinichi. Clearance-ul renal al sulfoconjugaţilor este mai redus decât al glucuronoconjugaţilor deoarece multe ţesuturi, în special intestinul şi rinichii, conţin sulfataze care deconjugă steroizii, ce devin astfel reabsorbabili.

HORMONII GLUCOCORTICOIZI

Rolurile biologice ale hormonilor glucocorticoizi

Mecanismul de acţiune al hormonilor glucocorticoizi este asemănător cu al celorlalţi hormoni lipofili: ei penetrează membrana celulară şi pătrund în citoplasmă unde interacţionează cu receptori citosolici specifici. Complexul hormon-receptor pătrunde în nucleu unde determină transcripţia anumitor gene şi sinteza ulterioară a unor proteine care efectuează acţiunile biologice hormonale. Majoritatea efectelor glucocorticoizilor sunt, însă, **permisive**, nefiind direct responsabili de iniţierea proceselor metabolice sau a reacţiilor vasculare.

[8] Ca şi albuminele, CBG (*cortisol binding globulin*) este sintetizată în ficat. Concentraţia sa plasmatică este, însă, foarte redusă: 10^{-7} M. Cortisol binding globulin este o glicoproteină din familia alfa-globulinelor, cu greutatea moleculară de 50 kD, cu afinitate ridicată pentru cortizol şi o oarecare afinitate pentru progesteron.

Scanned with OKEN Scanner

Aşa după cum a fost subliniat anterior, hormonii corticosuprarenali sunt clasificaţi în glucocorticoizi şi mineralocorticoizi. Trebuie menţionat însă că fiecare hormon corticosuprarenal prezintă o *acţiune dominantă*. De exemplu, cortizolul prezintă proprietăţi glucocorticoide dominante, dar are şi efecte mineralocorticoide, deşi de intensitate redusă.

Acţiunile metabolice ale hormonilor glucocorticoizi

Hormonii glucocorticoizi sunt mediatori importanţi ai metabolismului intermediar. Unul dintre efectele specifice ale glucocorticoizilor este cel asupra **metabolismului glucidelor**. Glucocorticoizii cresc disponibilul de glucoză atât prin stimularea sintezei hepatice de glucoză cât şi prin scăderea utilizării sale periferice. *Stimularea gluconeogenezei* hepatice implică, în principal, conversia aminoacizilor în glucide. Rezultatul net este creşterea glicogenului hepatic şi tendinţa de creştere a concentraţiei glucozei sanguine. Efectele asupra metabolismului glicogenului se observă în principal la animalele subnutrite sau cu hipoinsulinemie. Efectul glucocorticoizilor asupra metabolismului glucidelor este unul **permisiv**: prezenţa lor este necesară pentru acţiunile gluconeogenice şi glicogenolitice ale glucagonului şi adrenalinei, respectiv (fig. 10.14).

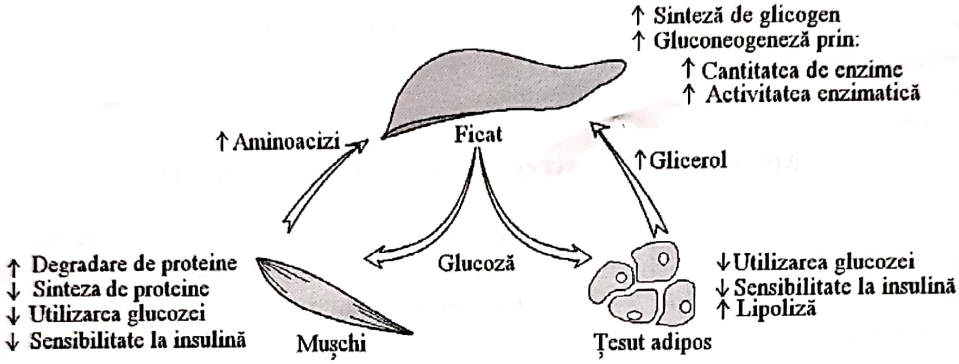


Figura 10.14. Schema efectelor biologice ale hormonilor glucocorticoizi. În muşchi, glucocorticoizii, pe de o parte, intensifică degradarea proteinelor şi inhibă sinteza de proteine, iar pe de altă parte scad sensibilitatea la insulină, ceea ce se traduce prin scăderea preluării de glucoză şi aminoacizi. Aminoacizii rezultaţi în degradarea proteinelor pot fi puşi la dispoziţia ficatului pentru gluconeogeneză. În ţesutul adipos, glucocorticoizii scad utilizarea glucozei prin scăderea sensibilităţii la insulină şi au efect lipolitic, crescând astfel disponibilul de glicerol pentru sinteza hepatică de glucoză. În ficat, glucocorticoizii stimulează gluconeogeneza şi cresc depozitele de glicogen. Prin toate aceste acţiuni, glucocorticoizii sunt **anabolizanţi glucidici** şi **catabolizanţi proteici** şi **lipidici** (original).

Deşi efectele glucocorticoizilor şi insulinei sunt complementare în ceea ce priveşte metabolismului glicogenului hepatic, efectele lor asupra utilizării periferice a glucozei sunt diferite. Corticoizii *inhibă preluarea* glucozei în ţesuturile periferice, în special muscular şi adipos, prin scăderea sensibilităţii la insulină, ceea ce este denumit *efect antiinsulinic*.

În absenţa cortizolului (ca principal hormon glucocorticoid), chiar perioade scurte de privare de hrană pot conduce la hipoglicemie severă însoţită de epuizarea glicogenului muscular şi hepatic. Capacitatea de gluconeogeneză fiind compromisă, individul este dependent exclusiv de aportul exogen de glucide.

Deoarece cortizolul scade utilizarea glucozei de către muşchi şi ţesutul adipos, concentraţia glucozei sanguine creşte, ceea ce constituie stimul pentru secreţia de insulină. Administrarea cronică de glucocorticoizi poate conduce la dezvoltarea unui sindrom denumit *diabet steroid*, datorită efectului hiperglicemic produs la nivel hepatic şi scăderii utilizării glucozei în ţesuturile periferice, cauzată de epuizarea celulelor pancreatice beta, secretoare de insulină. Circa 20% din pacienţii cu boală Cushing (producţie excesivă de cortizol) sunt diabetici.

Efectele glucocorticoizilor asupra **metabolismului lipidic** sunt extrem de complexe; efectul direct asupra ţesutului adipos fiind de *creştere a ratei lipolizei*. Prin lipoliză, glucocorticoizii determină mobilizarea acizilor graşi din ţesutul adipos, crescând concentraţia acestora în plasmă şi utilizarea acestora în scop energetic. De acest aspect beneficiază în primul rând ţesutul muscular, care, sub influenţa cortizolului, are mai puţin acces la glucoza sanguină. Consecinţă a lipolizei, creşte şi concentraţia plasmatică de glicerol,

Scanned with OKEN Scanner

disponibil pentru gluconeogeneză. Cortizolul creşte moderat oxidarea intracelulară a acizilor graşi, probabil în urma reducerii disponibilului de glucoză pentru scopuri energetice. Creşterea mobilizării lipidelor combinată cu intensificarea oxidării lor celulare este unul din factorii care ajută la comutarea sistemelor metabolice intracelulare de la utilizarea energetică a glucozei la utilizarea acizilor graşi, mai ales în timpul înfometării şi al altor tipuri de stres. În schimb, acest mecanism de acţiune al cortizolului este relativ lent, necesitând mai multe ore pentru a se dezvolta. Efectele lipolitice ale cortizolului pot fi contracarate de cele lipogenice, ca urmare a stimulării apetitului şi ingestiei crescute de hrană. Obezitatea rezultată se particularizează în *redistribuirea* depozitelor lipidice în regiunile toraco-abdominală şi a capului (aspecte de „cocoaşă de bivol", „pântece de batracian" şi „faţă de lună plină", la om).

În **metabolismul proteic**, glucocorticoizii scad utilizarea aminoacizilor pentru sinteza de proteine în toate ţesuturile, cu excepţia celui hepatic, crescând disponibilul plasmatic pentru gluconeogeneză. Două ţesuturi, cardiac şi nervos, vor suferi din cauza acestui efect al glucocorticoizilor. Paralel, glucocorticoizii stimulează degradarea proteinelor cu eliberarea de aminoacizi care cresc în continuare disponibilul pentru gluconeogeneză. Utilizarea musculară a aminoacizilor plasmatici este blocată de efectul antipermisiv al glucocorticoizilor. Aminoacizii acumulaţi în plasmă sunt transportaţi către ficat, unde sunt utilizaţi în sinteza de glucoză. Cu tot efectul proteolitic, absenţa glucocorticoizilor nu se cuantifică în creşterea sintezelor proteice. Excesul de glucocorticoizi (în boala Cushing), însă, determină slăbire musculară, atrofie şi scăderea rezistenţei oaselor prin pierderea de matrice şi masă osoasă. Formarea de ţesut osos este redusă, iar calciul se absoarbe în cantitate mai redusă şi se elimină în cantitate mai ridicată. Pe de altă parte, deficitul de glucocorticoizi scade contractilitatea musculară. Mobilizarea aminoacizilor şi utilizarea lor în sinteza glucozei cresc excreţia urinară de azot şi determină *negativarea balanţei azotului*. Deşi sub acţiunea glucocorticoizilor proteinele celulare scad, datorită preluării crescute de aminoacizi, în ficat şi plasmă concentraţia proteinelor creşte. Această excepţie este determinată probabil de creşterea enzimelor hepatice necesare pentru sinteza proteinelor.

Rolul glucocorticoizilor în combaterea răspunsului inflamator

Glucocorticoizii inhibă răspunsul inflamator prin prevenirea vasodilataţiei capilare, prevenirea extravazării fluidelor în spaţiile interstiţiale, a migraţiei leucocitare, prevenirea depunerii de fibrină şi a sintezei de ţesut conjunctiv. O cale prin care glucocorticoizii realizează supresia răspunsului inflamator este inhibarea sintezei de substanţe care favorizează inflamaţia. Glucocorticoizii inhibă sinteza unor substanţe mediatoare ale inflamaţiei, cum ar fi prostaglandinele, tromboxanii şi leucotrienele rezultate din catabolizarea *acidului arahidonic*. Acest efect este realizat prin stabilizarea membranei lizozomilor, ceea ce previne activarea *fosfolipazei* A_2, o importantă enzimă cu rol în catabolizarea acidului arahidonic. Glucocorticoizii nu influenţează reacţia antigen-anticorp, dar inhibă reacţiile alergice. Această acţiune este realizată prin inhibarea eliberării unor amine biogene (printre care histamina) din mastocite. Dozele mari de glucocorticoizi, însă, scad eozinofilele şi limfocitele din sânge şi produc atrofia timusului şi a ţesutului limfoid din întregul organism. Ca urmare, lansarea în circulaţie a limfocitelor T şi a anticorpilor este deprimată, iar apărarea imunitară prăbuşită.

Efectul glucocorticoizilor asupra sistemului vascular

Cortizol este necesar pentru menţinerea normală a **integrităţii vasculare** şi a volumului normal al lichidelor corporale. În absenţa cortizolului are loc pierderea tonusului vascular şi vasodilataţie exagerată, urmare a pierderii sensibilităţii vaselor (musculaturii netede, în special) la acţiunea adrenalinei şi a noradrenalinei. Masa sanguină scade, conducând la scăderea presiunii arteriale. Cimentul intercelular al celulelor endoteliale capilare este afectat, predispunând la numeroase hemoragii capilare.

Rolul glucocorticoizilor în diureză

Glucocorticoizii au rol în **diureză**, stimulând eliminarea apei. Deşi au un efect de inhibare a acţiunii ADH asupra tubului distal, dominant este efectul de stimulare a ultrafiltrării glomerulare. Slabele efecte mineralocorticoide ale cortizolului sunt responsabile, în parte, de retenţia de sodiu şi excreţia de potasiu.

Scanned with OKEN Scanner

Deşi aldosteronul este de 300–600 de ori mai activ decât cortizolul, trebuie avut în vedere că secreţia de cortizol este de 200 de ori mai intensă decât cea de aldosteron. Acest fapt conferă cortizolului un important efect asupra retenţiei de sodiu[9].

Glucocorticoizii şi stresul

În toate tipurile de stres are loc o creştere marcată de ACTH urmată la câteva minute de o însemnată creştere a secreţiei de cortizol de către glanda corticosuprarenală. Rolul secreţiei glucocorticoizilor în condiţii de stres nu este încă bine precizat. Se presupune că, în condiţii de stres, glucocorticoizii determină mobilizarea rapidă a aminoacizilor şi grăsimilor din depozitele celulare, punându-le la dispoziţie pentru producerea de energie sau pentru sinteza diferiţilor compuşi celulari.

Efectele glucocorticoizilor asupra sistemului nervos central

În afară de rolul îndeplinit în cadrul mecanismului feedback negativ de control al eliberării de ACTH, cortizolul modulează percepţia şi emoţia. Acest fapt este relevant mai ales în condiţii patologice: insuficienţa secreţiei de cortizol duce la accentuarea senzaţiilor de gust, auz şi miros. Hipersecreţia de cortizol se manifestă iniţial prin euforie, urmată de depresie şi, posibil, scăderea pragului de excitabilitate (Costoff, 1996).

Efectul glucocorticoizilor asupra dezvoltării

Cortizolul are acţiune stimulatoare asupra maturării unor organe fetale, acţionând în acest sens prin mecanisme permisive. El este implicat în maturarea sistemului digestiv şi a celui respirator, inclusiv în sinteza de surfactant.

Reglarea secreţiei de hormoni glucocorticoizi

Nivelul glucocorticoizilor este reglat printr-un **mecanism feedback negativ** de către complexul hipotalamus – hipofiză: creşterea concentraţiei plasmatice a hormonilor glucocorticoizi determină inhibarea secreţiei hipotalamice de CRH precum şi inhibarea secreţiei hipofizare de ACTH. Capacitatea glucocorticoizilor de iniţiere a reglajelor feedback este proporţională cu efectul lor glucoreglator: cortizolul are efecte feedback mai puternice decât corticosteronul. Mecanismele de control feedback al secreţiei de glucocorticoizi nu au ca rezultat menţinerea constantă a nivelului plasmatic al acestor hormoni.

Secreţia de glucocorticoizi prezintă **ritmuri circadiene**, cu un minim seara şi un maxim dimineaţa devreme, anticipând trezirea. Variaţiile circadiene ale secreţiei de glucocorticoizi au fost explicate pe baza modificărilor ritmice de sensibilitate ale celulelor hipotalamice CRH-secretoare. Scăderea sensibilităţii lor la acţiunea feedback inhibitoare a cortizolului, dimineaţa devreme, duce la creşterea secreţiei de CRH, ACTH şi cortizol. Pe măsură ce ziua înaintează, sensibilitatea la cortizol creşte, astfel că secreţia de CRH, ACTH şi cortizol scade. Mecanismul exact prin se reglează sensibilitatea celule secretoare de CRH nu este, însă, complet explicat.

Un alt factor care modifică secreţia de glucocorticoizi este **stresul**. Efectele stresului sunt mediate de SNC, ca şi în cazul ritmurilor circadiene. Rata secreţiei de ACTH este influenţată în egală măsură de intensitatea stimulului stresant şi de mecanismul *feedback* negativ. Stimulii de stres puternic chiar întrerup controlul feedback negativ direct exercitat de cortizol determinând secreţia de CRH → ACTH → glucocorticoizi. Răspunsul secretor de glucocorticoizi la stres este imediat, cu concentraţii de cortizol ce cresc rapid atingând valori de câteva ori mai mari decât normal, în câteva minute. Secreţia de glucocorticoizi este proporţională cu severitatea stresului: un nivel mai scăzut de stres determină o secreţie mai slabă de cortizol decât un stres puternic. Glucocorticoizii iniţiază seria de manifestări metabolice directe pentru îndepărtarea caracterului dăunător al stării de stres.

[9] Insuficienţa secreţiei de cortizol poate fi chiar diagnosticată clinic prin determinarea timpului de clearance al unei cantităţi de apă. Subiectului i se dă să bea 1 L de apă. Normal, această cantitate de apă este eliminată în 1 – 2 ore. În insuficienţa secreţiei de cortizol, timpul de excreţie al excesului de apă se prelungeşte la peste 12 ore, efect care nu este contracarat de aldosteron.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestări clinice ale dereglării secreției de hormoni glucocorticoizi: sindromul Addison și sindromul Cushing

Manifestarea clinică a hiposecreției de cortizol este boala Addison (tabelul 10.4). Această boală apare, de regulă, ca insuficiență corticosuprarenaliană primară, urmare a afecțiunilor determinate de boli bacteriene, în special în tuberculoză, dar mai ales ca boală autoimună. Hiposecreția secundară apare ca urmare a afecțiunilor hipotalamo-hipofizare cu afectarea secreției de ACTH.

Excesul secreției de cortizol duce la sindromul Cushing (tabelul 10.4). Acesta poate fi primar, când dereglarea se datorează glandei corticosuprarenale (în tumori, de exemplu), sau secundar, când are la bază o hipersecreție de ACTH.

Tabelul 10.4

Principalele efecte ale cortizolului și manifestarea lor clinică (după Ogle și Costoff, 1996)

Efecte	Manifestarea clinică	
	Hiposecreție (sindromul Addison)	Hipersecreție (sindromul Cushing)
În *metabolismul glucidelor*:		
– gluconeogeneză crescută	Hipoglicemie	Hiperglicemie
– utilizarea glucozei scăzută		
– sensibilitate la insulină scăzută	Sensibilitate la insulină	Rezistență la insulină
În *metabolismul proteinelor*:		
– utilizarea extrahepatică a aminoacizilor scăzută	Hipoglicemie	Compoziția proteică a osului, pielii și mușchilor scăzută
– gluconeogeneză crescută		Întârzierea vindecării rănilor
În *metabolismul lipidelor*:		
– lipoliză crescută	Scădere în greutate	Hiperlipemie
– lipogeneză scăzută		Redistribuirea grăsimii; obezitate
– distribuirea grăsimii		truncală („pântece de batracian")
Circulatorii:		
– menținerea volumului fluidelor extracelulare	Vasodilatație, hipotensiune	Hipertensiune
– menținerea integrității capilarelor		
Mineralocorticoide:	Hipovolemie, hiponatremie	Hipervolemie, hipernatremie
– retenție de sodiu	Hiperkalemie	Hipokalemie
– excreție de potasiu		
Inflamatorii și imunitare:	Predispoziție la boală autoimună	Răspuns inflamator scăzut
– stabilizează lizozomii		Sensibilitate la infecții crescută
– reduc sinteza de anticorpi		Formarea de țesut fibros scăzută
– scad permeabilitatea capilarelor		
– scad fagocitoza		
Hematopoietice:	Anemie	Eritrocitoză
– stimulează eritropoieza	Limfocitoză	Limfopenie
– limfoliză		Leucocitoză
– inhibă acumularea neutrofilelor la locul inflamației	Anorexie	Euforie
Asupra sistemului nervos central	Oboseală	Depresie
	Secreție de ACTH crescută	Secreție de ACTH scăzută
Controlul feedback hipotalamic	Pigmentarea pielii	Dacă apare secundar stimulării hipotalamo-hipofizare, ACTH crescut

HORMONII MINERALOCORTICOIZI

Aldosteronul ca principal homon mineralocorticoid, este unul dintre cei mai potenți hormoni, cantitatea zilnică produsă cifrându-se, la om, la doar 0,05–0,20 mg/zi. Transportul său sanguin se face liber, neexistând o proteină *carrier*. În consecință, timpul de înjumătățire al aldosteronului este foarte redus, de doar 15 minute

Scanned with OKEN Scanner

(mult mai scurt decât al cortizolului, de circa 90 minute). După legarea aldosteronului de receptorii specifici ai celulelor ţintă, complexul hormon-receptor determină transcripţia de ARNm care codifică sinteza de enzime şi alte proteine cu rol în transportul sodiului prin traversul plasmalemei.

Acţiunile biologice ale hormonilor mineralocorticoizi

Principalele roluri fiziologice ale mineralocorticoizilor sunt menţinerea *balanţei electrolitice* şi *homeostazia presiunii sângelui* (tabelul 10.5). Aceste roluri sunt îndeplinite prin acţiunea asupra tubului distal al nefronului.

Tabelul 10.5

Efectele generale ale mineralocorticoizilor şi locurile lor de acţiune

Efectul	Locul de acţiune
Stimularea reabsorbţiei Na^+	Rinichi, glande salivare, glande sudoripare
Stimularea excreţiei K^+	Rinichi, glande salivare, glande sudoripare
Stimularea excreţiei H^+	Rinichi

Aldosteronul îndeplineşte cel puţin 95% din activitatea mineralocorticoidă a secreţiei corticosuprarenalei. Restul este îndeplinit de ceilalţi mineralocorticoizi secretaţi de zona glomerulată: *11-deoxicorticosteronul* şi *17-hidroxi-11-deoxicorticosteronul*. În menţinerea balanţei electrolitice, mineralocorticoizii acţionează prin *retenţia* Na^+ şi *excreţia* K^+ *şi a* H^+. Răspunsul celular al nefronului distal la acţiunea mineralocorticoizilor constă în sinteza unei proteine care creşte permeabilitatea suprafeţei celulare luminale şi stimulează activitatea Na^+,K^+ATP-azei de pe suprafaţa celulară contraluminală, ceea ce permite mişcarea sodiului în afara celulei, în spaţiul interstiţial. **Stimularea cronică a secreţiei de aldosteron determină adaptări structurale ale celulelor sensibile, materializate în proliferarea plasmalemei bazolaterale, zona de rezidenţă a Na^+, K^+-ATPazei.**

Creşterea reabsorbţiei sodiului determină la rândul ei o reabsorbţie crescută a apei, în principal datorită faptului că sodiul reabsorbit creşte presiunea osmotică. Un exces de aldosteron poate creşte volumul lichidului extracelular până la 10–15% peste nivelul normal, cu creşterea volumului sanguin, a debitului cardiac şi creşterea consecutivă a *presiunii sângelui*. Secreţia insuficientă de aldosteron conduce, prin pierderile de sodiu şi apă, la scăderea volumului lichidului extracelular, scăderea volumului plasmatic, a debitului cardiac şi, în final, la scăderea presiunii sângelui. O scădere a volumului lichidului extracelular cu 20–25% faţă de normal determină dezvoltarea rapidă a *şocului circulator*.

Controlul excreţiei potasiului de către mineralocorticoizi este pasiv, în sensul că potasiul este reţinut în filtratul luminal pentru menţinerea osmolarităţii urinei. Sub influenţa unui exces de aldosteron, concentraţiile plasmatice de potasiu pot să scadă de la 4,5 mEq până la 1–2 mEq, conducând la hipokalemie. Când concentraţia ionilor de potasiu scade sub jumătate din valoarea normală apar semne de paralizie sau slăbiciune musculară severă. Deficienţa secreţiei de aldosteron creşte concentraţia plasmatică a potasiului cu 60% până la 100% faţă de normal, determinând *hiperkalemie*. Mecanismul de reabsorbţie a sodiului şi excreţie a potasiului sub controlul aldosteronului este prezentat în Capitolul 8, *Sistemul excretor*.

De menţionat că efectele mineralocorticoizilor asupra excreţiei K^+ sunt independente de cele asupra reabsorbţiei Na^+. Sub acţiunea unei administrări prelungite de mineralocorticoizi, excreţia de K^+ poate continua, în timp ce retenţia de Na^+ scade după câteva zile.

Excesul de mineralocorticoizi se traduce prin *hipertensiune* ca urmare a unei retenţii crescute de Na^+. Invers, insuficienţa secreţiei de mineralocorticoizi determină *scăderea presiunii sângelui*. Hipersecreţia de mineralocorticoizi conduce la pierderea exagerată a H^+ şi instalarea *alcalozei metabolice*, în timp ce hiposecreţia determină reţinerea H^+ şi instalarea *acidozei metabolice*.

Efecte extrarenaliene ale aldosteronului

Aldosteronul creşte reabsorbţia sodiului din salivă, sudoare şi fecale. Activitatea fizică intensă în climat cald duce la pierderea unei cantităţi însemnate de sodiu şi apă prin sudoraţie. Scăderea de volum sanguin duce la activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, ceea ce are ca efect reţinerea unei cantităţi din ce

Scanned with OKEN Scanner

în ce mai mare de sodiu. Astfel, în timpul aclimatizării la cald, sudoarea poate deveni chiar liberă de sodiu. Din acest motiv, un individ aclimatizat la mediu cald nu necesită o ingestie de sodiu mai mare decât în mod normal, în timpul efortului. Ingestia de apă, însă, trebuie să corecteze pierderile prin transpirație.

Reglarea secreției de hormoni mineralocorticoizi

Spre deosebire de hormonii glucocorticoizi, reglarea secreției de hormoni mineralocorticoizi (recte, aldosteron) nu este controlată de hipofiză. În cazul hormonilor mineralocorticoizi, principalii factori reglatori sunt produși în organul țintă, rinichiul (fig. 10.15). Scăderea presiunii sângelui, scăderea volemiei precum și scăderea concentrației sodiului determină eliberarea de către celule specializate din *aparatul juxtaglomerular* renal a unei enzime denumite **renină**. Renina eliberată acționează asupra **angiotensinogenului**, o α_2-globulină cu 14 aminoacizi produsă de către ficat. Sub acțiunea reninei, din angiotensinogen este produsă **angiotensina I**, un decapeptid inactiv biologic. Angiotensina I este convertită de o *enzimă de conversie* (prezentă din abundență în plămâni) la **angiotensină II**, un peptid cu opt aminoacizi, foarte activ biologic. Angiotensina II stimulează direct zona glomerulată pentru producerea de aldosteron. Aldosteronul corectează presiunea sanguină printr-o acțiunea vasoconstrictoare directă. Stimularea retenției Na^+ și, consecutiv, a apei, contribuie în continuare la *corectarea volemiei* și a *presiunii sanguine*. Angiotensina II are un timp de înjumătățire de 1–3 minute în circulație, fiind inactivată de sânge, ficat și rinichi.

Un alt factor care reglează secreția de aldosteron este concentrația plasmatică a K^+. O creștere a concentrației K^+ stimulează direct zona glomerulată pentru secreția de aldosteron (zona din dreapta a fig. 10.15) în timp ce scăderea potasiului are efect opus. Acest mecanism reglator este de tip *feedback*, independent de mecanismul renină-angiotensină.

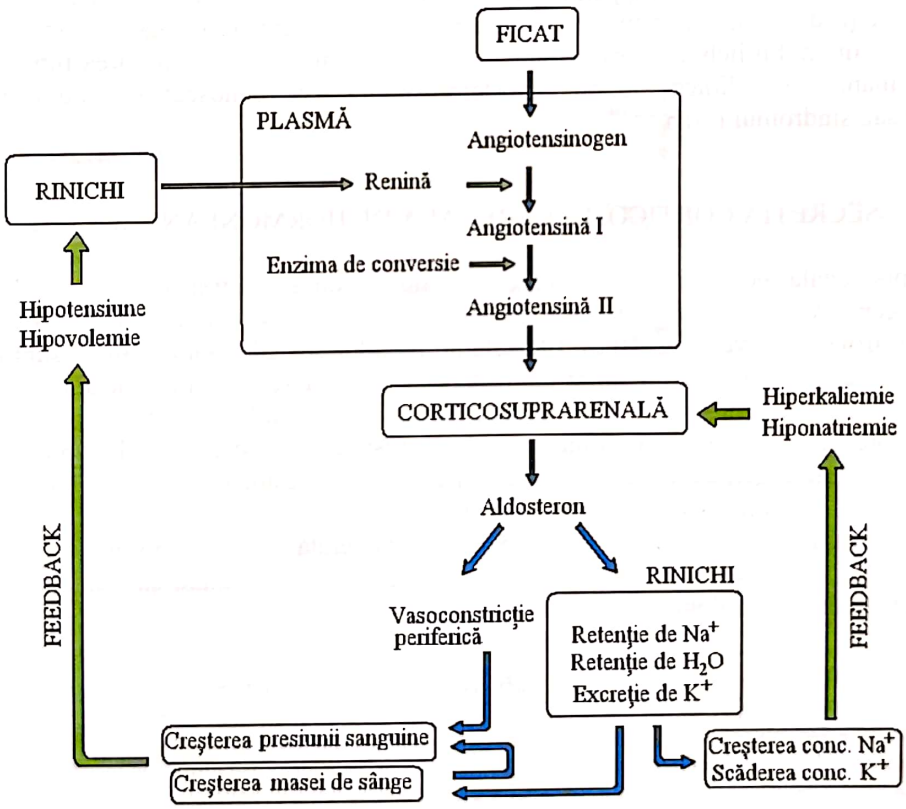


Figura 10.15. Rolul aldosteronului în reglarea volemiei, a presiunii sângelui și a concentrației plasmatice a Na^+ și K^+. Mecanismul reglator este declanșat de hipotensiune și hipovolemie, condiții care determină secreția de către rinichi a enzimei renina. Renina și enzima de conversie catalizează formarea angioteninei II din angiotensinogen hepatic. Angiotensina II stimulează zona glomerulată a corticosuprarenalei pentru secreția de aldosteron. Acțiunile aldosteronului duc la corectarea hipotensiunii și a hipovolemiei (original).

Scanned with OKEN Scanner

Scăderea concentrației sodiului extracelular are și un efect direct, dar slab, asupra celulelor secretoare de aldosteron (mecanism discutabil).

Un oarecare control asupra zonei glomerulate exercită ACTH. Ultimele cercetări au demonstrat că plasmalema celulelor zonei glomerulate posedă receptori pentru ACTH. Rolul fiziologic al ACTH în reglarea secreției de aldosteron este minor. Blocarea secreției de ACTH prin administrare experimentală de glucocorticoizi exogeni scade drastic secreția de cortizol, dar nu influențează secreția de aldosteron. Astfel, ACTH pare a avea doar un rol *suportiv* în secreția de aldosteron: când secreția de ACTH este scăzută, zona glomerulată poate fi mai puțin capabilă să răspundă la acțiunea stimulilor. Totuși, dozele mari de ACTH, cum ar fi cele eliberate în condiții de stres, stimulează secreția de aldosteron.

Potasiul, sodiul și ACTH sunt *reglatori minori* ai secreției de aldosteron.

Un efect opus mineralocorticoizilor exercită *peptidul natriuretic atrial* (ANP), un peptid cu 28 de aminoacizi sintetizat de atrii, dar și de alte țesuturi, inclusiv creier. ANP determină excreție de sodiu și vasodilatație periferică scăzând, în consecință, presiunea sângelui. ANP poate acționa în inhibiția secreției de aldosteron.

Tulburarea secreției de hormoni mineralocorticoizi: hiper- și hipoaldosteronismul

Hiperaldosteronismul este de regulă primar, apărând ca urmare a dezvoltării unei tumori în zona glomerulată a corticosuprarenalei. Cele mai importante efecte sunt hipokaliemia (de la 4,5 la 1–2 mEq), o ușoară creștere a volumului lichidului extracelular și a volumului sanguin, creșterea ușoară a concentrației sodiului sanguin (2–3%) și hipertensiune moderată. Hipokaliemia determină paralizie musculară datorită tulburărilor în formarea potențialului de acțiune în mușchi. Alte efecte ale hiperaldosteronismului sunt creșterea secreției tubulare de ioni de hidrogen cu instalarea unei alcaloze ușoare, creșterea debitului cardiac și hipertensiune. Manifestările clinice ale hiperaldosteronismului sunt cunoscute sub numele de sintromul Cuhn.

Hipoaldosteronismul derermină hiperkaliemie cu 60 până la 100% față de normal. Aceasta este urmată de slăbirea capacității de contracție a miocardului, aritmie și stop cardiac în final. În hipoaldosteronism are loc și o scădere a volumului lichidului extracelular și a volumului plasmatic, urmarea fiind șocul circulator. Complexul de manifestări clinice ale hipoaldosteronismului este cunoscut sub numele de sindromul hiperhidropexic sau sindromul Parhon[10].

SECREȚIA CORTICOSUPRARENALĂ DE HORMONI ANDROGENI

Corticosuprsarenala secretă, în afară de cortizol și aldosteron, și o a treia categorie de hormoni steroizi, hormonii androgeni *dehidroepiandrosteronul* și *androstendionul*. Ambii sunt precursori ai hormonilor androgeni și ai estrogenilor (vezi fig. 10.2). Efectele hormonilor sexuali suprarenalieni sunt mai evidente în cursul vieții fetale, la mascul contribuind la dezvoltarea organelor sexuale în perioada intrauterină și după fătare, până la pubertate. La pubertate, atât androstendionul cât și dehidroepiandrosteronul sunt metabolizați la testosteron, potențând efectele masculinizante ale testosteronului testicular. Hormoni sexuali corticosuprarenalieni de tip androgen sunt secretați și la femele. Rolul acestor hormoni la animale este mai puțin cunoscut. La femeie, în schimb, se cunoaște că au rolul de a asigura dezvoltarea și menținerea pilozității pubiene și axilare și în manifestarea libidoului. Secreția exagerată a acestor hormoni androgeni la femeie determină procese de masculinizare. Secreția hormonilor sexuali corticosuprarenalieni are mai mult semnificație patologică decât rol fiziologic.

---

[10] C. I. Parhon a studiat arhitectonica celulară a măduvei spinării, a demonstrat existența în scoarța cerebrală a unor centri vegetativi și a adunat un foarte bogat material clinic privitor la psihozele afective, sifilisul nervos, epilepsie, halucinațiile multiple. C. I. Parhon este autorul « Secreților interne », prima carte de endocrinologie din lume, scrisă în colaborare cu M. Goldstein în 1909. El a pus printre primii problema secreției interne a ovarului, a susținut rolul glandelor paratiroide în metabolismul calciului, a arătat rolul glandei tiroide în metabolismul lipidelor și al glucidelor etc. În clinica bolilor endocrine a descris sindromul hiperhidropexic (denumit sindromul Parhon). A adus, de asemenea, contribuții importante în studiul biochimiei sindroamelor endocrine, clinice și experimentale, în problema valorii endocrine a epifizei și timusului, precum și în problema biologiei vârstelor. Lucrări principale: „Manual de endocrinologie", in colaborare cu M. Goldstein și Șt.-M. Milcu (3 vol., 1945–1949), „Batrânețea și tratamentul ei" (1948), „Biologia vârstelor".

Fiul său, Constantin C. Parhon (1905–1989), i-a succedat în domeniul științific, conducând în calitate de profesor universitar disciplina de Fiziologie a animalelor de la Facultatea de Medicină Veterinară din București timp de 26 ani, din 1948 până în 1974.

Scanned with OKEN Scanner

GLANDA MEDULOSUPRARENALĂ

Glanda medulosuprarenală ocupă porţiunea centrală a suprarenalei, reprezentând circa 10% din volumul acesteia. Primul efect stimulator al extractului de medulosuprarenală asupra cordului a fost descris de Oliver şi Schafer în 1894. Mai târziu, principalul hormon al medulosuprarenalei, adrenalina, a devenit primul hormon izolat (de către Abel în 1898), cristalizat (de către Takamine şi Aldrich în 1901) şi sintetizat (de către Stolz în 1904). Dintre teoriile privitoare la importanţa fiziologică a medulosuprarenalei este menţionată cea a lui Cannon care în 1932 propunea ipoteza de *luptă*-sau-*apărare*, conform căreia medulosuprarenala contribuie la combaterea stărilor de stres extrem. Alţi autori au pledat pentru *teoria tonusului*, care susţine că medulosuprarenala este într-un permanent şi constant tonus funcţional. De fapt, medulosuprarenala prezintă un debit permanent de catecolamine, care poate fi puternic accentuat în condiţii de stres.

Cercetările ulterioare au relevat faptul că medulosuprarenala este echivalentul unor celule postganglionare ale sistemului nervos simpatic. Din această cauză s-a presupus că *adrenalina* ar fi mediatorul fibrelor postganglionare ale sistemului nervos simpatic. Ulterior, însă, s-a constatat că o altă catecolamină, *noradrenalina*, este neurotransmiţătorul fibrelor nervoase simpatice postganglionare. Prin stimularea fibrelor simpatice preganglionare ale medulosuprarenalei această glandă eliberează două catecolamine: adrenalina şi noradrenalina. Deşi majoritatea noradrenalinei din plasma sanguină este de origine medulosuprarenală, adrenalina este secretată în cantitate mai mare: 80% din secreţia medulosuprarenalei este adrenalină iar restul de 20% este noradrenalină. Balena, păsările şi fetusul tuturor speciilor constituie excepţii de la această regulă prin faptul că secreţia predominantă a medulosuprarenalei lor este noradrenalina.

SINTEZA MEDULOSUPRARENALĂ DE CATECOLAMINE

Celulele medulosuprarenale care sintetizează catecolamine se numesc *celule cromafine* datorită afinităţii lor pentru bicromatul de potasiu, substanţă care oxidează catecolaminele formând cu acestea un complex colorat. Produsul de secreţie al acestor celule este stocat în celulă sub forma unor *granulaţii cromafine*. Celulele care sinstetizează adrenalină sunt diferite de cele care sintetizează noradrenalină, în consecinţă, compoziţia granulaţiilor cromafine este diferită. La vacă, celulele secretoare de adrenalină tind să se organizeze la marginea glandei. Sinteza medulosuprarenală de catecolamine este stimulată de acetilcolina eliberată din terminaţiile nervoase preganglionare. Tot acetilcolina stimulează şi eliberarea de catecolamine din granulele cromafine.

Sinteza catecolaminelor poate începe de la aminoacizii fenilalanina sau tirozina (fig. 10.16). Deoarece tirozina este aminoacidul prezent natural în medulosuprarenală, majoritatea sintezelor de catecolamine încep de la acest aminoacid. Sub acţiunea *tirozin-hidroxilazei*, tirozina este convertită la *dihidroxifenilalanină* (DOPA). Tirozin-hidroxilaza este enzima care limitează rata sintezei de catecolamine. Produşii finali de metabolism ai tirozinei, inclusiv

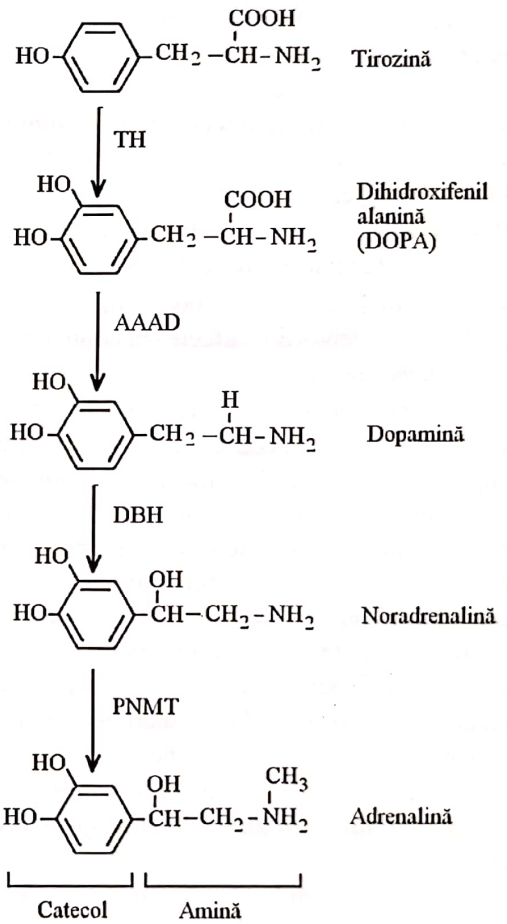


Figura 10.16. Sinteza catecolaminelor în glanda medulosuprarenală are ca precursor aminoacidul tirozina. TH – *tirozin hidroxilaza*; AAAD, *aromatic*-L-*amino acid decarboxilaza*; DBH, *dopamin*-β-*hidroxilaza*; PNMT, *feniletanolamin*-N-*metiltransferaza* (Cunningham, J.G., după Hedge GA, Colby HD şi Goodman RL: *Clinical Endocrine Physiology*. Philadelphia, WB Saunders, 1987, p. 298).

Scanned with OKEN Scanner

DOPA, dopamina, adrenalina şi noradrenalina, inhibă activitatea tirozin-hidroxilazei. Sub acţiunea enzimei *aromatic-L-aminoacid decarboxilaza* (*DOPA decarboxilaza*), DOPA este convertită la *dopamină*. Până la acest punct, reacţiile biochimice de sinteză a catecolaminelor se desfăşoară în citosol. Conversia dopaminei la noradrenalină se realizează în granulaţiile cromafine, deoarece enzima care realizează conversia respectivă, *dopamin-β-hidroxilaza*, este localizată în aceste granulaţii. Dacă celula secretă noradenalină, procesul biochimic se încheie aici, iar hormonul rămâne depozitat în granulaţiile cromafine până la eliberare. Dacă celula secretă adrenalină, noradrenalina trece din nou în citosol, unde este convertită la adrenalină sub acţiunea *pheniletanolamin-N-metiltransferazei* (PNMT). Adrenalina formată trece înapoi în granulaţii pentru a fi stocată până la eliberare. Catabolizarea catecolaminelor este rapidă (două minute pentru noradrenalină şi ceva mai puţin pentru adrenalină) şi este realizată în principal în ficat şi rinichi.

Celulele cromafine sunt localizate în apropierea sinusurilor venoase care drenează sângele încărcat cu cortizol din corticosuprarenală. Cortizolul secretat de corticosuprarenală este important în activitatea enzimei PNMT în medulosuprarenală, ceea ce reliefează, parţial, importanţa asocierii anatomice a celor două glande.

ROLURILE CATECOLAMINELOR

Împreună cu sistemul nervos simpatic, catecolaminele medulosuprarenaliene acţionează asupra unei varietăţi largi de ţesuturi pentru menţinerea integrităţii mediului intern, în ciuda modificărilor mediului extern.

Catecolaminele au rol în *reglarea metabolismului intermediar* în vederea adaptării organismului la stresul acut. Acţiunile catecolaminelor sunt mediate de receptori adrenergici localizaţi pe membrana celulelor ţintă. Ambii receptori adrenergici răspund la acţiunea atât a adrenalinei cât şi a noradrenalinei, dar noradrenalina se cuplează în principal cu receptorii α, iar adrenalina în principal cu receptorii β). Din acest motiv, efectele adrenalinei şi noradrenalinei pe diferite organe receptoare depind de tipul de receptori şi de numărul acestora. Receptorii α controlează eliberarea de catecolamine din terminaţiile nervoase simpatice, α_1 – terminaţiile nervoase postsinaptice, iar α_2 – terminaţiile presinaptice. Receptorii β_1 afectează în special cordul, iar receptorii β_2 afectează contracţia muşchilor netezi şi metabolismul intermediar (vezi şi tabelul 8.2 din *Sistemul nervos*).

Efectele metabolice ale catecolaminelor sunt mediate în principal de receptori β_2. Deoarece adrenalina are o afinitate de zece ori mai mare decât noradrenalina pentru receptori β_2, ea joacă un rol mult mai important în controlul metabolismului intermediar decât noradrenalina. *Efectele adrenalinei asupra metabolismului glucozei sunt asemănătoare cu cele ale glucagonului şi opuse insulinei.* Astfel, adrenalina creşte concentraţia glucozei sanguine, prin efectul ei asupra ficatului, de stimulare a glicogenolizei şi gluconeogenezei. Adrenalina stimulează de asemenea glicogenoliza în muşchii scheletici, ceea ce în acest caz contrastează cu acţiunea glucagonului. Deoarece *glucozo-6-fosfataza lipseşte din muşchii scheletici*, în locul glucozei în muşchi este produs acid lactic. Ficatul preia în schimb lactatul şi sintetizează din el glucoză. Efectele adiţionale ale adrenalinei asupra metabolismului glucozei includ inhibarea secreţiei de insulină (prin receptori α) şi stimularea secreţiei de glucagon pancreatic, ambele acţiuni având efect de creştere a concentraţiei glucozei sanguine.

Adrenalina favorizează *lipoliza* prin interacţiunea cu receptorii β_2 ai celulelor adipoase. Activarea unei lipaze determină creşterea acizilor graşi liberi din sânge. Glucocorticoizii potenţează efectele lipolitice ale adrenalinei.

Catecolaminele stimulează activitatea cordului. Atât adrenalina cât şi noradrenalina interacţionează cu receptorii β_1 cardiaci pentru a creşte frecvenţa cardiacă şi forţa de contracţie a cordului, prima fiind cauzată de scăderea perioadei de depolarizare diastolică. În timp ce ambele catecolamine favorizează vasoconstricţia arteriolară prin cuplarea cu receptorii α, adrenalina determină vasodilataţie în muşchiul cardiac şi musculatura scheletică datorită afinităţii ei mari pentru receptorii β_2. Rezultatul final al acţiunii adrenalinei este scăderea rezistenţei periferice totale cu reducerea presiunii diastolice; totuşi, presiunea sanguină este modificată puţin, iar debitul cardiac creşte datorită creşterii frecvenţei cardiace. Acţiunea adrenalinei de creştere a debitului cardiac fără creşterea semnificativă a rezistenţei periferice are un efect foarte benefic în situaţii de solicitare fizică intensă şi bruscă, cum ar fi, de exemplu, situaţii de „atac sau apărare".

Scanned with OKEN Scanner

Privitor la efectele catecolaminelor asupra **musculaturii netede**, adrenalina determină relaxarea musculaturii bronhice, în mod deosebit atunci când această musculatură este contractată. Această acțiune fiind mediată de receptorii β_2, noradrenalina are efecte slabe asupra musculaturii netede. Adrenalina determină relaxarea musculaturii netede a tractului gastrointestinal prin interacțiunea cu receptorii β_2. În ceea ce privește efectul catecolaminelor asupra musculaturii uterine, stimularea α-receptorilor determină contracție, iar stimularea receptorilor β_2 determină relaxare. Datorită efectului ei dominant asupra receptorilor β_2, adrenalina determină relaxarea musculaturii uterului în timp ce interacțiunea atât a adrenalinei cât și a noradrenalinei cu receptorii α determină contracția. Astfel, cea care determină răspunsul uterului la acțiunea catecolaminelor este starea fiziologică a animalului, stare care reglează numărul și tipul de receptori uterini: uterul negravid este relaxat (motilitatea este inhibată de adrenalină prin interacțiunea receptorilor β_2) în timp ce uterul gravid răspunde prin contracție, prin interacțiunea receptorilor α.

Efectele catecolaminelor asupra musculaturii vezicii urinare depind de localizarea diferențiată a receptorilor α și β: receptorii α sunt localizați în peretele sfincterului vezical intern, iar receptorii β sunt localizați în peretele corpului vezicii. Astfel, adrenalina relaxează corpul și contractă sfincterul vezical intern, iar noradrenalina contractă sfincterul vezical intern, efectul ei net fiind cel de reținere a urinei. Principalele efecte ale catecolaminelor sunt rezumate în tabelul 10.7.

Tabelul 10.7

Răspunsurile diferitelor organe și țesuturi țintă la acțiunea catecolaminelor (după Cunningham, J.G., 1992)

Specificare	Receptorul	Răspunsul
Ficat	$Beta_2$	Glicogenoliză, lipoliză, gluconeogeneză
Țesut adipos	$Beta_2$	Lipoliză
Mușchi scheletic	$Beta_2$	Glicogenoliză
Pancreas	$Alfa_2$	Scăderea secreției de insulină
	$Beta_2$	Creșterea secreției de insulină
Sistem cardiovascular	$Beta_1$	Creșterea frecvenței cardiace, a contractilității și a vitezei de conducere
	Alfa	Vasoconstricție
	$Beta_2$	Vasodilatație în arteriolele mușchilor scheletici, în arterele coronare și în vene
Mușchi bronhic	$Beta_2$	Relaxare
Tract gastrointestinal	$Beta_2$	Scăderea contractilității
	Alfa	Contracția sfincterelor
Vezică urinară	Alfa	Contracția sfincterului
	$Beta_2$	Relaxarea detrusorului
Uter	Alfa	Contracție
	$Beta_2$	Relaxare
Organe genitale	Alfa	Ejaculare
mascule	$Beta_2$	Erecție?
Ochi	$Alfa_1$	Contracția mușchiului radiar al irisului
	$Beta_2$	Relaxarea mușchiului ciliar
SNC	Alfa	Stimulare
Piele	Alfa	Piloerecție, sudorație
Aparat juxtaglomerular	$Beta_1$	Secreție de renină

Deși sistemul nervos parasimpatic este cel care joacă rolul principal în erecția penisului, un astfel de rol poate avea și sistemul nervos simpatic. Adrenalina favorizează erecția prin vasodilatație mediată de receptori β. Concentrațiile mai mari de adrenalină (și noradrenalină) pot determina ejaculare, prin interacțiunea cu receptorii α, și vasoconstricție.

Scanned with OKEN Scanner

Adrenalina determină relaxarea fibrelor muşchiului ciliar al cristalinului prin cuplarea cu receptori β, contribuind la acomodarea pentru vederea la distanţă, şi dilată pupila prin stimularea receptorilor α ai musculaturii radiare a irisului.

Efectele adrenalinei asupra SNC sunt excitatorii. Este probabil ca substanţele medicamentoase care sedează SNC să facă aceasta prin modularea concentraţiei de adrenalină. Alte efecte ale catecolaminelor sunt favorizarea secreţiei sudoripare şi piloerecţie. Adrenalina creşte şi sinteza de renină de către aparatul juxtaglomerular (Cunningham, 1992).

ACŢIUNILE FIZIOLOGICE CONJUGATE ALE HORMONILOR CORTICO- ŞI MEDULOSUPRARENALIENI

Catecolaminele determină aşa-numita reacţie de „apărare sau luptă". Reacţia ţesuturilor este identică atât pentru catecolaminele produse de medulosuprarenală cât şi pentru cele eliberate la terminaţiile sistemului nervos simpatic. Efecte similare prezintă cortizolul. Spre deosebire de cortizol, însă, catecolaminele determină un răspuns rapid, în câteva secunde, în loc de câteva ore, iar efectul lor dispare rapid, ca urmare a metabolizării. Astfel, aceşti hormoni sunt ideali pentru realizarea unei reglări rapide, cerute de modificarea rapidă a condiţiilor de mediu. Împreună cu corticosuprarenala, medulosuprarenala asigură o reglare eficientă a funcţiilor organismului: medulara asigură reglarea rapidă, iar corticala prelungeşte şi deseori amplifică efectele hormonilor medularei.

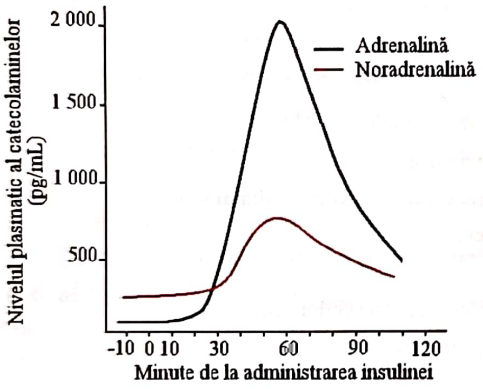


Figura 10.17. Efectul experimental al unei hipoglicemii insulin-mediate asupra secreţiei de catecolamine. Administrarea insulinei determină o creştere de circa trei ori a nivelului plasmatic al noradrenalinei şi de circa 50 de ori a celui al adrenalinei.

FACTORI REGLATORI AI SECREŢIEI DE CATECOLAMINE

Orice factor care creşte acţiunea stimulatoare a sistemului nervos simpatic asupra medulosuprarenalei determină secreţia de catecolamine. În această categorie intră în principal factorii de stres, în special cei de *stres acut*. Principalul factor care stimulează secreţia de catecolamine este *hipoglicemia* (fig. 10.17). Un alt factor stimulator al secreţiei de catecolamine este *presiunea sanguină scăzută*. Catecolaminele sunt importante pentru adaptarea la frig, secreţia lor crescând în condiţii de *temperatură scăzută*.

PANCREASUL ENDOCRIN

Celulele endocrine ale pancreasului sunt organizate sub forma unor mici insule (*insulele lui Langerhans*) diseminate printre acinii pancreasului exocrin (fig. 10.18). Au fost identificate patru tipuri de celule insulare, notate α, β, D şi F, fiecare dintre ele sintetizând câte un hormon. Cele mai numeroase celule insulare sunt celulele β, care produc *insulină*. Celulele α produc *glucagon*, celulele D produc *somatostatin*, iar celulele F (sau PP) produc *polipeptidul pancreatic*.

Scanned with OKEN Scanner

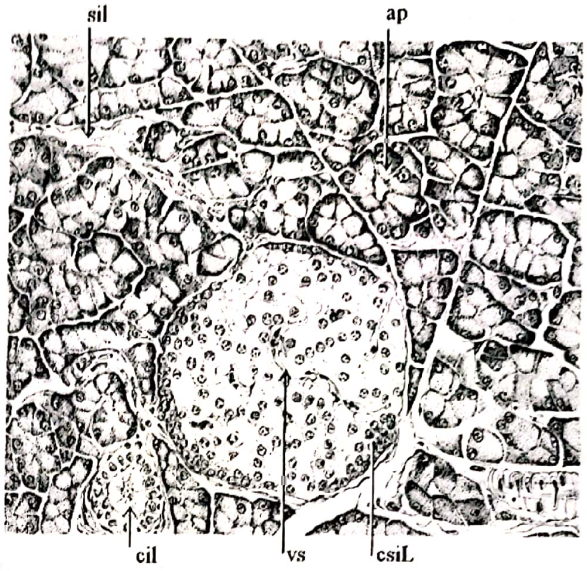


Figura 10. 18. Schema unei secţiuni prin pancreas de şobolan cu evidenţierea unei insule Langerhans. csiL – celule secretoare în insula Langerhans; vs – vas sanguin; cil – canal interlobular; sil – septum interlobular; ap – acin pancreatic (Cunningham, J.G., 1992, după Turner C.D. şi Bagnara J.T.: *General Endocrinology*, 6th ed., Philadelphia, WB Saunders, 1976, p. 259).

INSULINA. STRUCTURĂ, SINTEZĂ, METABOLISM

Insulina a fost primul peptid izolat, purificat şi secvenţionalizat. Insulina este o proteină alcătuită din două catene, A şi B, cu câte 21 şi 30 de aminoacizi, respectiv, legate prin două punţi disulfidice. Catena A prezintă o punte disulfidică proprie între aminoacizii din poziţiile 6 şi 11. Această catenă prezintă unele variaţii de specie la aminoacizii din poziţiile 8 şi 10. Catena B prezintă variaţii de specie doar la aminoacidul din poziţia 30 (Costoff, 1996). Greutatea moleculară a insulinei este de circa 5,8 kD. Forma monomerică este cea activă, insulina putând exista şi în formă dimerică sau hexamerică, ultima fiind complexată cu două molecule de zinc. De şi există unele diferenţe privind compoziţia în aminoacizi a insulinei la diferite specii, aceste diferenţe sunt reduse. De exemplu, insulina de vacă, oaie, cal, câine şi balenă diferă doar prin poziţia aminoacizilor din poziţiile 8, 9 şi 10 din catena A (Cunningham, 1992). Ca atare, activitatea biologică a insulinei nu prezintă o mare specificitate de specie.

De descoperirea insulinei se leagă numele marelui fiziolog român N. Paulescu*.

---

* Nicolae C. Paulescu (1869–1931) este cel care a obţinut primele rezultate legate de descoperirea insulinei încă din anul 1918. În acel an reuşise deja să obţină primele rezultate în diabetul experimental folosind un extract apos de pancreas. Evenimentele neprielnice ale Primului Război Mondial au întârziat, însă, lucrările. Primele rezultate privind descoperirea insulinei sunt publicate de N. Paulescu în 1920, în volumul II din „*Traité de phisiologie médicale*", publicat de editura Vigot Frères din Paris. În anul 1921, N. Paulescu trimite patru comunicări către *Societé de Biologie* din Paris, cu privire la descoperirea *pancreinei* (denumirea dată de Paulescu substanţei cu efecte hipoglicemiante secretată de pancreas). În luna august a aceluiaşi an, 1921, *Archives Internationales de Physiologie* (de la Liège) publică primul memoriu exhaustiv al lui N. Paulescu despre descoperirea insulinei. La 10 aprilie 1922, N. Paulescu obţine brevetul de descoperire a pancreinei, brevet intitulat „*Pancreina şi procedura fabricaţiei sale*". În februarie 1922, la 7-8 luni de la apariţia lucrărilor lui N. Paulescu în presa ştiinţifică internaţională, doi „tineri şi obscuri cercetători", Frederick Grant Banting şi CrantHerber Best, lucrând în laboratorul de fiziologie al profesorului J.J.R. McLeod (de origine scoţiană) de la Universitatea din Toronto, îşi fac publice rezultatele lor în aceeaşi direcţie. În 1923, în luna mai, N. Paulescu publică în *Archives Internationales de Physiologe* două memorii asupra pancreinei. Premiul Nobel a fost acordat, însă, pentru anul 1923, lui Banting şi McLeod.

În cuvântul ocazionat de premiere, intitulat „*The physiology of insulin and its source in the animal body*", ţinut la Stockholm la 26 mai, 1925, J.J.R. McLeod nici măcar nu a amintit numele lui Paulescu în acest domeniu.

Cel de-al treilea savant implicat la momentul respectiv este James Bertram Collip, recunoscut pentru contribuţia sa la purificarea insulinei. Collip a lucrat pe pancreas de bovine şi a obţinut insulina într-o formă utilizabilă în clinică.

Protestele lui N. Paulescu şi ale altor personalităţi ştiinţifice din ţară şi străinătate în acest sens au rămas fără rezultat. În conştiinţa comunităţii ştiinţifice româneşti, N. Paulescu rămâne adevaratul descoperitor al insulinei (Răzvan Codrescu – „*N. Paulescu – Repere Bio-Bibliografice*").

F. G. Banting şi C. H. Best au descoperit insulina lucrând pe câini cărora le-au ligaturat canalul pancreatic. La câtva timp de la montarea experimenului, când au examinat pancreasul, au constatat dispariţia celulelor acinare exocrine (prin acţiunea sistemului imunitar), rămânând doar celulele endocrine. Ei au izolat proteina din aceste celule, identificând apoi insulina.

Abia în 1991, la întâlnirea ocazionată de aniversarea a 75 de ani de la descoperirea insulinei, la International Diabetes Federation din Washington D.C., s-a recunoscut oficial că s-a făcut o greşeală şi că Premiul Nobel pentru Fiziologie din acel an,

Scanned with OKEN Scanner

Sinteza insulinei începe cu formarea unei polipeptide lineare, *preproinsulina*, în reticulul endoplasmic rugos. Prin înlăturarea din preproinsulină a unui fragment peptidic rezultă *proinsulina*. Proinsulina este spiralată, fragmentele sale fiind legate prin punți disulfidice. Din reticulul endoplasmic rugos, proinsulina este transferată în aparatul Golgi, unde este complexată cu zinc și secretată în această formă, în granule de secreție ce conțin și proteaze. În granulele de secreție, proinsulina este clivată la insulină și un fragment peptidic fără activitate biologică. Deplasarea granulelor de secreție către suprafața celulei secretoare implică un sistem microtubular funcțional și prezența calciului extracelular. Secreția insulinei ca răspuns la acțiunea unor stimuli adecvați prezintă o *cinetică bifazică*: o fază de eliberare inițială, acută, de insulină, care implică exocitoza granulelor de secreție preformate, urmată de o fază de secreție cronică, implicând sinteza de insulină.

Catabolismul insulinei este realizat de către insulinaze (proteaze) prezente în majoritatea celulelor, dar mai ales în ficat și rinichi. Deoarece insulina este secretată în sistemul port hepatic, circa 50% din insulină este degradată înainte de a ajunge în circulația generală. În procesul de catabolizare sunt reduse mai întâi cele două punți disulfidice, după care catenele de aminoacizi sunt atacate de proteaze care le hidrolizează până la aminoacizii componenți. Timpul de înjumătățire al insulinei este de circa 5 minute.

Mecanismul de acțiune al insulinei

Acțiunea insulinei presupune, inițial, legarea acesteia de receptori specifici amplasați pe membrana celulelor țintă. Legarea insulinei de receptorii membranari ai celulelor musculare, adipoase sau hepatice prezintă o mare specificitate și afinitate și marchează momentul de început al activității biologice a insulinei. Receptorul insulinic este alcătuit din două subunități alfa care vin în contact cu exteriorul membranei și leagă direct molecula de insulină, și două subunități interioare beta care se prelungesc spre interiorul celulei. Cele două componente, alfa și beta, sunt interrelaționate prin punți bisulfidice. Componenta beta conține o *tirozinkinază*. Legarea insulinei de componenta alfa a receptorului determină activarea *tirozinkinazei*, cu declanșarea unei cascade de reacții soldată cu autofosforilarea componentei beta a receptorului. *Tirozinkinaza* activată de insulină determină fosforilarea și a altor proteine din citoplasmă. Acțiunea insulinei constă, astfel, în fosforilarea diferitelor proteine citoplasmatice, cum ar fi, de exemplu, fosforilarea moleculelor transportoare de glucoză în interiorul celulei. După îndeplinirea rolului, complexul insulină-receptor se interiorizează în celulă, fuzionează cu lizozomii și este degradat de proteaze lizozomale.

Rolurile biologice ale insulinei

Insulina intervine în toate cele trei mari metabolisme: glucidic, lipidic și proteic. Este important de realizat că ficatul este principalul organ țintă al insulinei, în parte datorită faptului că fluxul venos pancreatic este drenat în ficat. Efectul net al acțiunii insulinei este scăderea concentrației sanguine a glucozei, a acizilor grași și a aminoacizilor cu favorizarea transformării intracelulare a acestor compuși în formele lor de depozitare: glicogen, trigliceride și proteine (tabelul 10.6).

1923, trebuia acordat „lui Banting, Best și Paulescu". De remarcat că nici Best nu beneficiase de acest premiu, în locul lui fiind premiat McLeod.

Istoricul descoperirii funcției pancreasului endocrin este însă și mai nuanțat:

– în 1869, Langerhans a descris histologic insulele pancreatice care îi poartă numele;

– primele studii care au asociat pacreasul cu metabolismul glucidelor au fost făcute de von Mering și Minkowsky în 1889, când au arătat că pancreatectomia la câine determină semne similare celor din diabetul zaharat;

– în 1900, Schulze și Ssobolew au arătat că ligaturarea canalului pancreatic afectează celulele acinare, nu și pe cele al insulelor Langerhans;

– în 1903, Rennie descoperă că la unele specii de pești, celuele insulelor Langerhans formează o glandă endocrină separată de a pancreasului exocrin;

– mai târziu, Languesse aduce argumente morfologice în favoarea participării insulelor Langerhans la producerea secreției endocrine a pancreasului, secreție pe care Mayer o denumește sugestiv *insulină*, cu mult timp înainte de a fi izolată;

– în 1926, Able obține insulina în stare cristalizată;

– în 1960, Sanger descrie structura chimică a insulinei (inclusiv secvența de aminoacizi);

– în 1966, Kung Yueh-Ting a realizat prima sinteză artificială de insulină (Cunningham, 1993);

Actualmente insulina este obținută prin inginerie genetică.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 10.6

Locul de acţiune şi efectele insulinei asupra metabolismului glucidelor, lipidelor şi proteinelor (Cunningham, J.G., 1992, modificat după Hedge G.A., Colbi H.D. şi Goodman R.L.: *Clinical Endocrine Physiology*. Philadeplphia, WB Saunders, 1987, p. 272)

Locul de acţiune			Efectul
Ficat	Muşchi	Ţesut adipos	
			Metabolismul glucidelor
	X	X	↑ Transportul glucozei
X	X	X	↑ Sinteza glicogenului
X	x	x	↓ Glicogenoliză
x			↓ Gluconeogeneză
			Metabolismul lipidelor
X		X	↑ Lipogeneză
x		x	↓ Lipoliză
			Metabolismul proteinelor
	X		↑ Preluare de aminoacizi
	X		↑ Sinteze proteice
	X		↓ Degradare de proteine
x			↓ Gluconeogeneză

Acţiunile biologice ale insulinei în metabolismul glucidelor

Cu excepţia unor ţesuturi cum ar fi creierul şi ficatul, globulele roşii şi cele albe, cristalinul şi gonadele, structuri care trebuie să aibe acces continuu la glucoză, în celulele celorlalte ţesuturi glucoza nu pătrunde liber. Pentru pătrunderera glucozei prin membrana acestor celule este necesară prezenţa insulinei, care stimulează transportul intracelular al glucozei mediat de molecule *carrier*.

În **ficat**, transportul glucozei se face prin difuziune simplă, care poate fi bidirecţională, sau prin difuziune facilitată. Glucokinaza, în schimb, enzima care catalizează fosforilarea glucozei cu formarea glicozo-6-fosfatului, este activată de insulină. Formarea glucozo-6-fosfatului stimulează, apoi, transportul glucozei prin difuziune facilitată. În ficat, insulina facilitează descompunerea glucozei în procesul de *glicoliză*, de exemplu, care implică oxidarea glucozei la piruvat şi lactat, prin activarea unor enzime cum ar fi *glucokinaza*, *fosfofructokinaza* şi *piruvatkinaza*. Pe de altă parte, insulina favorizează sinteza de glicogen în ficat prin stimularea activităţii *glicogensintetazei*. Ficatul poate depozita o cantitate de glicogen de până la 6% din masa sa. De asemenea, insulina inhibă glicogenoliza prin scăderea activităţii *glicogen fosforilazei*. Insulina *scade gluconeogeneza* deoarece favorizează sintezele proteice în ţesuturile periferice şi prin aceasta scade totalul de aminoacizi disponibili pentru gluconeogeneză. În plus, insulina scade activitatea unor enzime hepatice (*fructozo-1-6 bifosfat aldolaza*, *piruvat carboxilaza*, *fosfoenolpiruvat carboxilaza* şi *glucozo-6-fosfataza*) implicate în conversia aminoacizilor în glucoză.

În **muşchi**, transportul glucozei este realizat de proteine carrier insulino-dependente. În muşchi, insulina activează glicogen-sintetaza, enzima cheie cu rol în glicogenogeneză, şi fosfofructokinaza, enzima cheie cu rol în descompunerea glucozei. Insulina favorizează depunerile de glicogen până la 2% din masa celulară prin stimularea glicogenogenezei. În timpul efortului, preluarea glucozei este independentă de nivelul crescut al insulinei. În repaus, muşchii utilizează energia din descompunerea acizilor graşi, nu a glucozei.

În **ţesutul adipos**, insulina controlează transportul transmembranar al glucozei şi conversia glucozei în trigliceride. Facilitând utilizarea intracelulară a glucozei, ceea ce duce la creşterea cantităţii de piruvat, precursor al acetil coenzimei A (acetil CoA) şi precursor al acizilor graşi, insulina creşte cantitatea de glicerol-3-fosfat disponibil pentru esterificare cu acizi graşi. Insulina activează enzimele *piruvatdehidrogenaza* şi *acetil CoA carboxilaza*, care favorizează sinteza acizilor graşi din acetil CoA. Insulina creşte, de asemenea, activitatea *lipoproteinlipazei* localizate în endoteliul capilarelor din ţesuturile extrahepatice.

Acţiunile biologice ale insulinei în metabolismul lipidelor

În prezenţa unor cantităţi corespunzătoare de glucide în ficat, insulina stimulează *lipogeneza*. Pe de altă parte, insulina stimulează sinteza *lipoproteinlipazei* în endoteliul capilarelor din ţesuturile extrahepatice. Enzima catalizează trigliceridele lipoproteice la acizi graşi şi glicerol, favorizând astfel mişcarea acizilor graşi din plasmă în ţesutul adipos. Lipoprotein-lipaza hidrolizează chilomicronii şi lipoproteinele cu densitate foarte mică la acizi graşi liberi şi glicerol ce pot pătrunde în ficat sau celulele musculare pentru asigurarea cu energie a muşchilor scheletici şi cardiac. Insulina stimulează şi preluarea acizilor graşi în ţesutul adipos în vederea (re)esterificării cu alfa-glicerofosfatul rezultat în metabolismul glucozei. În sfârşit, insulina inhibă sinteza şi activitatea lipazei astfel că scade lipoliza în ţesutul adipos.

Scanned with OKEN Scanner

Acţiunile biologice ale insulinei în metabolismul proteinelor

În *metabolismul proteinelor*, insulina favorizează preluarea aminoacizilor în majoritatea ţesuturilor, inclusiv în ţesutul muscular scheletic, **dar nu în ficat**. Insulina favorizează *sintezele proteice* şi inhibă degradarea proteinelor. În acest fel, insulina favorizează menţinerea unei balanţe azotate pozitive. În insuficienţa insulinei, catabolizarea proteinelor creşte, cu creşterea cantităţii totale de aminoacizi disponibili pentru gluconeogeneza hepatică şi creşterea concentraţiei glucozei sanguine.

Reglarea secreţiei de insulină

Efecte stimulatoare asupra secreţiei de insulină prezintă, în primul rând, *nivelul crescut al glucozei sanguine*. Sunt discutate două mecanisme privitoare la inducerea sintezei şi a eliberării de insulină de către glucoză. Unul acţionează la nivel de membrană plasmatică, unde glucoza interacţionează cu un receptor de membrană care apoi declanşează evenimentele celulare de sinteză şi eliberare a insulinei. Celălalt acţionează la nivel intracelular, unde metabolismul glucozei produce semnalele chimice pentru sinteza şi eliberarea glucozei. Este important de menţionat că acest mecanism de reglare a secreţiei de glucoză este un *mecanism feed-forward negativ*, în care creşterea concentraţiei de glucoză determină creşterea concentraţiei de insulină, dar insulina scade concentraţia glucozei sanguine. În general, monozaharidele metabolizabile, cum ar fi hexozele şi triozele care apar în mod natural în alimentaţie, sunt stimuli mai puternici decât cele care nu pot fi metabolizate, cum ar fi manoza (Costoff, 1996). Prezenţa *aminoacizilor* în tractul intestinal stimulează, de asemenea, eliberarea de insulină, deşi la o intensitate mai redusă comparativ cu glucoza. Cei mai puternici aminoacizi stimulatori ai secreţiei de insulină sunt arginina şi lizina. *Acizii graşi* şi *corpii cetonici* stimulează slab sau deloc secreţia de insulină. Deoarece administrarea orală a glucozei determină un răspuns insulinic mai mare decât administrarea sistemică, s-a presupus că amplitudinea răspunsului insulinic este influenţată de factori gastrointestinali. Se cunoaşte că un număr de hormoni gastrointestinali, printre care *gastrina*, *colecistokinina*, *secretina* şi *peptidul gastric inhibitor*, stimulează secreţia de insulină. *Glucagonul*, *hormonul de creştere*, *adrenalina* prin receptorii săi beta şi *inervaţia parasimpatică* au efect de stimulare a secreţiei de insulină.

Efecte inhibitoare asupra secreţiei de insulină prezintă *nivelul scăzut al glucozei* sanguine, substanţele care inhibă catabolismul glucozei precum şi *nivelul scăzut al acizilor graşi şi al aminaocizilor*. *Somatostatinul, stimularea ortosimpatică* şi *adrenalina* prin interacţiunea cu receptorii α-adrenergici ai celulelor β-insulare scad secreţia de insulină.

Rolul raportului insulină-glucagon în reglarea glicemiei

Raportul insulină/glucagon din sânge este funcţie de raportul proteine/glucide din hrană. Secreţia de insulină este stimulată atât de concentraţia ridicată a glucozei cât şi de concentraţia ridicată a aminoacizilor. Secreţia de glucagon în schimb este inhibată de glucoză şi stimulată de aminoacizi. Aceasta face ca în timpul digestiei unei hrane bogate în proteină şi sărace în glucide să fie stimulată atât secreţia de insulină cât şi secreţia de glucagon. Unul din efectele insulinei este creşterea preluării de glucoză şi aminoacizi de către celule. Dacă aminoacizii absorbiţi ar stimula numai secreţia de insulină, efectul unei raţii bogate în proteină şi sărace în glucide ar fi apariţia unei hipoglicemii insulin-stimulate. Secreţia stimulată de glucagon determină intensificarea proceselor de gluconeogeneză pe baza aminoacizilor absorbiţi în ficat. Aceasta asigură necesarul de glucoză pentru contrabalansarea efectelor postprandiale ale unei secreţii de insulină stimulate de aminoacizi.

Tulburări ale secreţiei de insulină

Secreţia insuficientă de insulină duce la instalarea *diabetului zaharat* (*diabetul mellitus*). În diabetul zaharat, concentraţia glucozei sanguine creşte prin intervenţia unei serii de factori: 1. scăderea preluării glucozei de către ţesuturi; 2. creşterea glicogenolizei; 3. creşterea gluconeogenezei. Ultimul factor apare ca rezultat al creşterii disponibilului de aminoacizi prin catabolizarea crescută a proteinelor. Când pragul reabsorbţiei renale a glucozei este depăşit, glucoza apare în urină constituind *glucozuria*. În urină, glucoza

Scanned with OKEN Scanner

creşte presiunea osmotică a acesteia determinând diureză sporită şi *poliurie*. Insuficienţa insulinică duce şi la creşterea catabolismului trigliceridelor, ceea ce are drept consecinţă creşterea concentraţiei de acizi graşi în sânge. Acizii graşi sunt catabolizaţi în ficat cu formarea de acetil CoA care este convertită mai departe la acetoacetat, β-hidroxibutirat şi acetonă (*corpi cetonici)*. Corpii cetonici sunt anioni acizi şi produc *acidoză* prin depleţia HCO_3^-.

Diabetul zaharat trebuie deosebit de *diabetul insipid*, produs ca urmare a unei insuficiente secreţii de ADH, caracterizat prin poliurie, dar cu lipsa glucozuriei.

Diabetul zaharat poate fi *de tip I* sau *de tip II*. Diabetul zaharat de tip I, sau insulinic, este datorat unei insuficiente secreţii de insulină. Semnele acestui diabet pot fi combătute prin administrarea de insulină. Diabetul zaharat de tip I apare de regulă ca boală autoimună, prin dezvoltarea de autoanticorpi faţă de unele componente ale celulelor β sau anti-insulinici. În diabetul zaharat de tip II, neinsulinic, secreţia de insulină este normală, dezvoltându-se o rezistenţă a ţesuturilor la acţiunea insulinei prin absenţa receptorilor insulinici. În tratamentul acestui tip de diabet, insulina nu are efect (Costoff, 1996).

GLUCAGONUL

Structura, sinteza şi metabolismul glucagonului

Glucagonul este un hormon proteic sintetizat de celulele α ale insulelor Langerhans. El prezintă strânse relaţii cu insulina în controlul metabolismului glucozei. Glucagonul este un polipeptid alcătuit dintr-o singură catenă polipeptidică cu 29 de aminoacizi şi o greutate moleculară de 3 845 D. Compoziţia în aminoacizi prezintă mari asemănări între speciile de animale. Glucagonul este sintetizat şi în alte organe decât pancreasul: stomacul sintetizează o moleculă identică cu glucagonul pancreatic, denumită *glucagon intestinal*, iar intestinul subţire produce o moleculă identică imunologic cu glucagonul denumită *glicetină* (Cunningham, 1992). Ca şi alţi hormoni polipeptidici, sinteza glucagonului se face pornind de la o moleculă precursor care este împachetată în aparatul Golgi, procesarea finală efectuându-se în granulele de secreţie. Eliberarea glucagonului se face prin exocitoză. Glucagonul este catabolizat în principal în ficat şi rinichi. El are un timp de înjumătăţire în plasmă de aproximativ 5 min. Fiind eliberat ca şi insulina, în circulaţia portală, circa 70% din glucagon este catabolizat în ficat, înainte de a ajunge în circulaţia generală. Faptul că o cantitate semnificativă de glucagon este metabolizată în rinichi face ca timpul de înjumătăţire al glucagonului să crească în insuficienţe renale.

Mecanismul de acţiune al glucagonului

Glucagonul acţionează ca şi alţi hormoni peptidici, prin legarea de un receptor membranar specific şi producerea unui mesager secundar. Astfel, glucagonul se leagă de receptorii membranari specifici ai celulei hepatice (hepatocit) activând adenilat ciclaza cu generarea de AMPc, care determină glicogenoliză şi stimulează gluconeogeneza. Nu se cunoaşte încă sigur dacă glucagonul acţionează şi asupra altor celule din organism.

Acţiunile biologice ale glucagonului

Acţiunile biologice ale glucagonului sunt opuse insulinei; majoritatea efectelor sale fiind focalizate asupra **ficatului**.

În *metabolismul glucidelor*, glucagonul scade sinteza de glicogen, stimulează glicogenoliza şi gluconeogeneza. Rezultatul net al acestor acţiuni este creşterea concentraţiei glucozei sanguine. Glucoza eliberată este pusă la dispoziţia ţesuturilor mai ales în perioada dintre tainuri sau în timpul somnului, când aportul alimentar al glucozei este absent. Hiperglicemia stimulată de adrenalina medulosuprarenală mai ales în perioadele de stres acut este amplificată de glucagon.

În *metabolismul lipidelor*, glucagonul activează lipaza cu stimularea lipolizei. În consecină, glucagonul determină creşterea concentraţiei plasmatice a acizilor graşi şi a glicerolului. Glicerolul poate fi utilizat de

Scanned with OKEN Scanner

ficat ca substrat gluconeogenic. Acizii graşi cu catenă lungă pot fi beta-oxidaţi cu eliberare de acetil CoA, ce poate fi utilizată ca sursă de energie. Utilizarea acizilor graşi ca sursă de energie are un efect de economisire a glucozei, dar predispune la producerea de *corpi cetonici*. Beta-hidroxibutiratul şi acetoacetatul, doi dintre corpii cetonici, sunt acizi. În absenţa insulinei, glucagonul accelerează producţia de corpi cetonici predispunând la acidoză metabolică.

În *metabolismul proteinelor*, glucagonul inhibă sinteza de proteine şi stimulează proteoliza hepatică, mai ales în condiţiile absenţei insulinei. Hormonul favorizează preluarea hepatică a aminoacizilor glucoformatori cum ar fi alanina, acidul glutamic şi glutamina. După dezaminare şi transaminare, aceşti aminoacizi împreună cu cei rezultaţi din proteoliză sunt utilizaţi ca sursă de energie sau pentru sinteza de glucoză. Utilizarea aminoacizilor în aceste procese metabolice are drept consecinţă intensificarea ciclului ureei, intensificarea excreţiei de azot şi negativarea balanţei azotului.

Reglarea secreţiei de glucagon

Atât simpaticul cât şi parasimpaticul stimulează secreţia de glucagon.

Principalii factori care **stimulează secreţia** de glucagon sunt: scăderea concentraţiei plasmatice a glucozei şi a acizilor graşi, creşterea concentraţiei plasmatice a aminoacizilor. *Scăderea* concentraţiei glucozei sanguine *stimulează* secreţia şi eliberarea de glucagon printr-un mecanism feedback negativ. Este important de menţionat că reglajele secreţiilor de insulină şi glucagon se fac în tandem, în scopul menţinerii concentraţiei de glucoză din sânge în limite normale. În absenţa secreţiei de glucagon, individul poate muri prin şoc hipoglicemic. Deoarece şi celulele α-insulare implică prezenţa insulinei pentru ca glucoza să pătrundă în interiorul lor (ca majoritatea altor celule), în insuficienţa insulinică (*diabetus mellitus de tip I*), cantitatea de glucoză care pătrunde în celulele α este redusă, iar concentraţiile plasmatice ale glucagonului sunt paradoxal ridicate. *Creşterea concentraţiei plasmatice a aminoacizilor (arginina şi alanină, în special) stimulează* eliberarea atât a insulinei cât şi a glucagonului, Concentraţia crescută a glucagonului stimulează gluconeogeneza hepatică, ducând la contrabalansarea efectelor unei insulinemii crescute, cu menţinerea concentraţiei glucozei sanguine în limite normale. *Scăderea concentraţiei de acizi graşi* liberi în plasmă de asemenea stimulează secreţia de glucagon printr-un mecanism feedback negativ. Dintre hormonii intestinali, în special *colecistokinina* stimulează secreţia de glucagon.

Principalii **factori inhibitori** ai secreţiei de glucagon sunt: concentraţia plasmatică crescută a glicozei şi a acizilor graşi. Somatostatinul, prin mecanism paracrin, şi secretina inhibă secreţia de glucagon.

Unele specii de păsări prezintă o concentraţie de glucagon în plasmă mai mare decât mamiferele, ceea ce sugerează că rolul glucagonului în metabolismul glucidelor este mai important la păsări decât la mamifere.

SOMATOSTATINUL

Aşa după cum a fost prezentat, somatostatinul a fost izolat pentru prima dată din creier, fiind un pepid cu 14 aminoacizi care inhibă secreţia hipofizară de hormon de creştere secretat de adenohipofiză. După identificarea lui în creier, somatostatinul a fost izolat din mai multe ţesuturi: creier, tract gastrointestinal şi celulele D ale insulelor pancreatice. Sinteza şi secreţia somatostatinului este similară cu a celorlalţi hormoni proteici. Timpul de înjumătăţire al somatostatinului este de circa 3 minute, fiind metabolizat în principal în ficat şi rinichi.

Stimulii care determină secreţia de insulină controlează şi secreţia de glucagon. Printre aceştia se numără: glucoza, arginina, gastrina, secretina, colecistokinina şi hormonul de creştere (Costoff, 1996). Somatostatinul este prezent în circulaţie, dar datorită timpului său de înjumătăţire foarte redus, funcţia sa de hormon este discutabilă (Costoff, 1996). Este probabil că în intestin somatostatinul acţionează ca hormon. În insulele Langerhans, somatostatinul acţionează prin mecanism paracrin. În condiţiile în care nivelul insulinei este ridicat, iar nivelul glucozei este scăzut, somatostatinul inhibă secreţia de insulină, iar în situaţia când nivelul insulinei este scăzută şi concentraţia glucozei ridicată, somatostatinul inhibă secreţia de glucagon. Cele mai afectate de acţiunea inhibitoare a somatostatinului sunt celulele α, astfel că secreţia de glucagon este mai afectată decât secreţia de insulină. Somatostatinul inhibă secreţia şi a celorlalte celule insulare pancreatice, inclusiv celulele D, printr-un mecanism autocrin).

Scanned with OKEN Scanner

Somatostatinul hipotalamic acţionează ca hormon de inhibare a eliberării hormonului de creştere (GH-IH, vezi *Hipofiza*). După pubertate, concentraţia hipotalamică a somatostatinului creşte.

În intestin, somatostatinul inhibă secreţia de secretină şi de pepsină, inhibă motilitatea intestinală şi reduce debitul sanguin intestinal. Astfel, somatostatinul pancreatic inhibă digestia şi absorbţia nutritivă.

Secreţia de somatostatin este stimulată de substanţe nutritive, cum ar fi glucoza şi aminoacizii, şi de către neurotransmiţătorii sistemului nervos vegetativ, adrenalina, noradrenalina şi acetilcolina. Dintre hormonii produşi de pancreas, doar glucagonul stimulează secreţia de somatostatin.

POLIPEPTIDUL PANCREATIC

Polipeptidul pancreatic (PP) este sintetizat de celulele F ale insulelor Langerhans, catena sa numărând 36 de aminoacizi. Celulele F sunt mai numeroase la capătul posterior al pancreasului. Spre deosebire de somatostatin, PP este sintetizat numai de pancreas. Concentraţia plasmatică a acestui hormon creşte postprandial şi în efort. Îmbătrânirea şi procesele inflamatorii sunt însoţite de creşterea concentraţiei plasmatice de PP (Costoff, 1996). Secreţia PP este stimulată de hormonii intestinali şi inhibată de somatostatin. Unii autori contestă, încă, rolurile biologice ale PP.

VITAMINA D

Aşa după cum a fost prezentat, noile orientări din literatura de specialitate consideră vitamina D în categoria hormonilor, având în vedere sinteza ei într-un anumit ţesut şi transportul de către sânge la distanţă în vederea exercitării acţiunii.

Sinteza vitaminei D

Pielea sintetizează precursorul imediat al vitaminei D, 7-dehidrocolesterolul. Sub acţiunea radiaţiilor ultraviolete are loc clivajul radicalului sterolic al 7-dehidrocolesterolului între C-9 şi C-10. Vitamina D rezultată în această formă este încă inactivă. Transportată de sânge la ficat, molecula suportă o hidroxilare la atomul de carbon C-25 , iar apoi, în rinichi, o a doua hidroxilare la C-1 rezultând 1,25$(OH)_2$-colecalciferolul, sinonim *1,25-vitamina D* sau **calcitriolul**, care este forma activă biologic a vitaminei D. Cea de-a doua hidroxilare a vitaminei D având loc în rinichi, se explică cerinţele mari în această vitamină la bolnavii de nefrită cronică.

Calcitriolul circulă în sânge legat de o proteină plasmatică. Majoritatea calcitriolului este legat de o a globulină specifică, *transcalciferina*, sintetizată de ficat.

Reglarea sintezei de vitamină D

Sinteza calcitriolului este stimulată de **hormonul paratiroidian** (HPT) printr-un mecanism *feedback* negativ: scăderea concentraţiei plasmatice a calciului determină eliberarea de HPT. HPT stimulează sinteza de calcitriol. **Fosforul** reglează de asemenea metabolismul vitaminei D: concentraţiile ridicate ale fosfaţilor în plasmă determină stimularea sintezei unei enzime care favorizează hidroxilarea la C-24, în locul celei la C-1 ducând la formarea *24,25-(OH)2-vitaminei D*, care este un compus inactiv. **Calcitriolul** are efect autoreglator inhibând activitatea *C-1 hidroxilazei* şi stimulând activitatea *C-24 hidroxilazei*.Hormonii asociaţi cu gestaţia, cum ar fi prolactina şi hormonul de creştere stimulează sinteza de calcitriol prin stimularea hidroxilării la C-1. Estrogenii stimulează sinteza proteinei de transport a calcitriolului. Hormonii tiroidieni inhibă producerea de calcitriol favorizând osteoporoza.

Mecanismul de acţiune al vitaminelor D şi rolul lor fiziologic

Vitamina D activă acţionează ca un hormon sterolic: ea pătrunde în celulă şi interacţionează cu receptori nucleari specifici stimulând sinteza de ARNm necesar pentru sinteza de proteină transportoare sau pentru sinteza fosfatazei alcaline.

Acţiunile principale ale calcitriolului se exercită **asupra intestinului**, unde favorizează absorbţia calciului şi a fosfaţilor. Vitaminele D acţionează în acest sens prin stimularea sintezei în celulele epiteliale intestinale a ARNm pentru proteina de transport a calciului, numită proteina Wasserman. **Proteina Wasserman**, capabilă să fixeze calciul, a fost identificată şi în uter de găini ouătoare (unde ar avea rol de formare a

Scanned with OKEN Scanner

cochiliei oului). Fenobarbitalul şi difenilhidantoina se comportă ca antagonişti ai vitaminelor D în ceea ce priveşte formarea proteinei Wasserman şi absorbţia calciului. Aceste substanţe inhibă probabil transformarea calciferolilor în derivaţi hidroxilaţi, ceea ce ar explica accidentele de osteomalacie care apar în cursul terapiilor anticonvulsivante. La tineret, acţiunea principală a calcitriolului este creşterea absorbţiei intestinale a calciului şi fosfaţilor, asigurând condiţii (concentraţii crescute de calciu şi fosfat) pentru favorizarea mineralizării osoase.

Asupra rinichiului, vitamina D acţionează în sensul intensificării reabsorbţiei tubulare a calciului şi a fosforului.

Vitamina D are efecte directe şi **asupra osului**. Când nivelul plasmatic al calciului este scăzut, calcitriolul creşte mobilizarea calciului din depozitele labile în fluidul extracelular şi reabsorbţia osoasă, sinergizând cu HPT. La tineret, calcitriolul sinergizează cu HPT în remodelarea osoasă.

Avitaminozele D

Avitaminozele D mai întâlnite sunt: rahitismul, osteomalacia şi osteoporoza.

Rahitismul este o boală nutriţională a animalelor tinere determinată de carenţa în vitamina D. Carenţa în vitamina D, asociată cu carenţa în calciu şi fosfaţi, duce la *lipsa mineralizării* oaselor. Osteoblastele depun cantităţi mari de matrice organică osoasă, care nu se osifică deoarece concentraţiile calciului şi fosfaţilor sunt insuficiente. Sub presiunea masei corporale, oasele lungi ale membrelor se deformează încurbându-se (fig. 10.19). Articulaţiile condrocostale se hipertrofiază creând aspectul de mătănii. În stadiile precoce ale rahitismului, tetania nu apare deoarece glandele paratiroide stimulează resorbţia osoasă menţinând aproape normal nivelul calciului sanguin. Când osul este spoliat de calciu, nivelul calcemiei poate să scadă foarte mult; când scăderea este sub 7 mg/dL apare tetania. Tratamentul rahitismului constă în furnizarea unor cantităţi adecvate de calciu şi fosfaţi în dietă, dublată de administrarea vitaminei D.

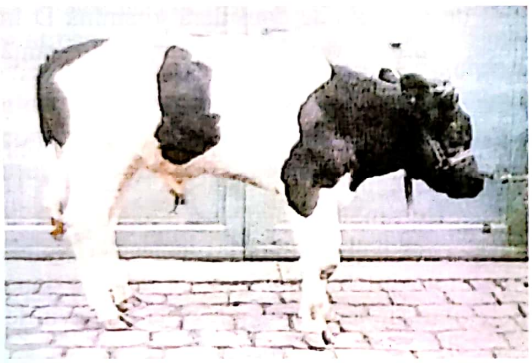


Figura 10.19. Viţel cu semne clinice de rahitism: se observă deformarea coloanei vertebrale şi a membrelor anterioare. După Kolb, E. – *Die Bedeutung der Vitamine für die Fortpflanzung*, Hoffmann – La Roche AG, 1997.

Osteomalacia este o boală nutriţională determinată de lipsa vitaminei D, la adult. Constă în *demineralizare osoasă* cu înmuierea şi slăbirea rezistenţei oaselor.

Osteoporoza este cea mai comună boală osoasă metabolică la animalele adulte, mai ales bătrâne. Osteoporoza rezultă mai ales din scăderea matricei organice a osului şi mai puţin din calcifierea osoasă anormală. De obicei în osteoporoză, activitatea osteoblastică este mai scăzută decât normal; prin urmare, şi rata depunerii osteoidului este mai mică. Uneori, însă, ca în hiperparatiroidism, cauza osteoporozei este activitatea osteoclastică excesivă. Oasele devin poroase, fragile şi susceptibile a fi fracturate. Calcemia şi fosforemia sunt menţinute la nivele normale datorită unei excreţii urinare crescute a calciului şi fosfaţilor. Printre cauzele obişnuite ale osteoporozei se numără: 1) lipsa solicitării fizice a oaselor; 2) malnutriţia, 3) lipsa estrogenilor, după menopauză, la femeie, estrogenii având o acţiune de stimulare osteoblastică; 4) vârsta înaintată, cu scăderea hormonului de creştere şi a altor factori de creştere care duc la insuficienţa sintezei de matrice osoasă.

Hipervitaminozele D

Când vitamina D este în exces (de peste 1 000 de ori doza terapeutică), pot fi antrenate tulburări mai mult sau mai puţin grave ce caracterizează hipervitaminoza D: hipercalcemie, anorexie, greaţă, sete, poliurie. Astfel de accidente se întâlnesc ca urmare a aplicării unor doze mari de vitamina D pentru combaterea hipocalcemiei. Excesul de vitamină D face posibil depunerea calciului în alte organe decât în mod normal: calcificări metastatice ale arterelor (fig. 10.20), cordului şi rinichilor.

Scanned with OKEN Scanner

Figura 10.20. *Sus* – depuneri de calciu pe endoteliul aortei, datorate unei hipervitaminoze D; *jos* – aortă normală. După Kolb, E. – *Der Gehalt an Vitaminen im Blut, im Blutplasma, in Geweben und in der Milch von Haustieren – Bedeutung für Gesundheit und Diagnostik*, Hoffmann – La Roche AG, 1999.

GLANDELE PARATIROIDE

Principalele glande implicate în controlul metabolismului calciului şi fosforului sunt paratiroidele. Majoritatea speciilor de animale domestice posedă patru perechi de glande paratiroide, amplasate în general la polii celor doi lobi ai glandei tiroide. Porcul posedă doar o pereche de glande paratiroide, amplasate anterior tiroidei. La câine şi pisică, perechea anterioară a paratiroidelor este amplasată la polii craniolaterali ai tiroidei, iar la rumegătoare şi cal, anterior tiroidei. Perechile caudale ale paratiroidei la câine, pisică şi rumegătoare sunt localizate sub suprafaţa medială a tiroidei, iar la cal, la bifurcaţia trunchiului carotidian.

Celulele paratiroidiene active sunt denumite celule *principale* iar cele inactive sau degenerate sunt denumite celule *oxintice* (fig. 10.21).

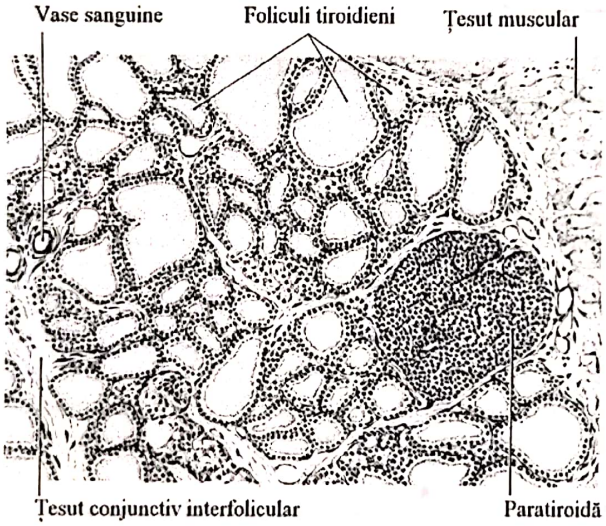


Figura 10.21. Secţiune prin glanda tiroidă şi glanda paratiroidă de şobolan văzută la un grosisment microscopic redus. Se observă că paratiroida este localizată la suprafaţa tiroidei şi este înconjurată de foliculi limfoizi pe trei dintre laturile sale (Cunningham, J.G., 1992, după Turner C.D. şi Bagnara J.T.: *General Endocrinology*, 6th ed., Philadelphia, WB Saunders, 1976, p. 226).

Hormonul paratiroidian (HPT) are structură polipeptidică. Iniţial, în paratiroide este sintetizat un preproHPT, un polipeptid cu 115 aminoacizi. Din aceasta este ulterior îndepărtat un fragment peptidic cu 25 aminoacizi rezultând proHPT. În aparatul Golgi, din proHPT mai este îndepărtat un lanţ de 6 aminoacizi, rezultând HPT cu 84 de aminoacizi. Secreţia celulară a HPT se face printr-un proces de exocitoză. HPT este rapid catabolizat de către ficat şi rinichi, având un timp de înjumătăţire relativ scurt, de 5–10 minute, în sânge.

Efectele biologice ale HPT

HPT este hormonul hipercalcemiant. Când concentraţia plasmatică a calciului scade, HPT acţionează asupra rinichiului, osului şi/sau intestinului subţire pentru creşterea concentraţiei plasmatice a calciului. HPT acţionează în reglarea concentraţiei plasmatice a calciului împreună cu calcitonina, printr-un mecanism *push-pull* (vezi subcapitolul *Mecanisme de reglare hormonală*).

Scanned with OKEN Scanner

HPT are efect de creştere a concentraţiei calciului şi de scădere a concentraţiei fosfatului în fluidele extracelulare. HPT are efecte directe asupra metabolismului calciului în os şi rinichi şi efecte indirecte asupra metabolismului calciului în tubul digestiv. HPT determină **resorbţia calciului şi a fosfaţilor din oase** în două faze: una rapidă şi una lentă. În prima fază, HPT activează pompa de calciu de la nivelul membranelor osteoblastelor şi osteocitelor, care separă ţesutul osos amorf de lichidul extracelular, producând *deplasarea rapidă a calciului din fluidul canalicular osos în lichidul extracelular*. Acest efect se produce fără degradarea matricei osoase şi *fără a influenţa fosfaţii, astfel că are loc fără a modifica concentraţia sanguină a fosfaţilor*. Mobilizarea rapidă a calciului prin acest mecanism explică ridicarea rapidă, în câteva minute, a concentraţiei calciului în sânge ca urmare a injectării de HPT, cu mult înainte de dezvoltarea a noi celule osoase. În *cea de-a doua fază*, acţiunea HPT constă în *resorbţia ţesutului osos*. Aceste efecte ale HPT se realizează prin stimularea activităţii osteoclastelor şi inhibarea activităţii osteoblastelor. Efectele HPT asupra matricei osoase (osul stabil) au ca *rezultat eliberarea calciului şi a fosfaţilor*. HPT acţionează şi asupra tubilor contorţi distali ai nefronului unde determină **reabsorbţia calciului** şi **eliminarea fosfaţilor**, ceea ce duce la creşterea raportului Ca/P. Eliminarea fosfaţilor este importantă: dacă nivelul crescut al fosfaţilor, obţinut în urma resorbţiei osoase, s-ar menţine, fosfaţii ar complexa ionii de calciu contracarând efectele HPT în privinţa creşterii calciului plasmatic.

HPT stimulează sinteza vitaminei D la **nivel renal**. Prin efectul de activare a vitaminei D, HPT mediază indirect **absorbţia intestinală** a calciului (fig. 10.22).

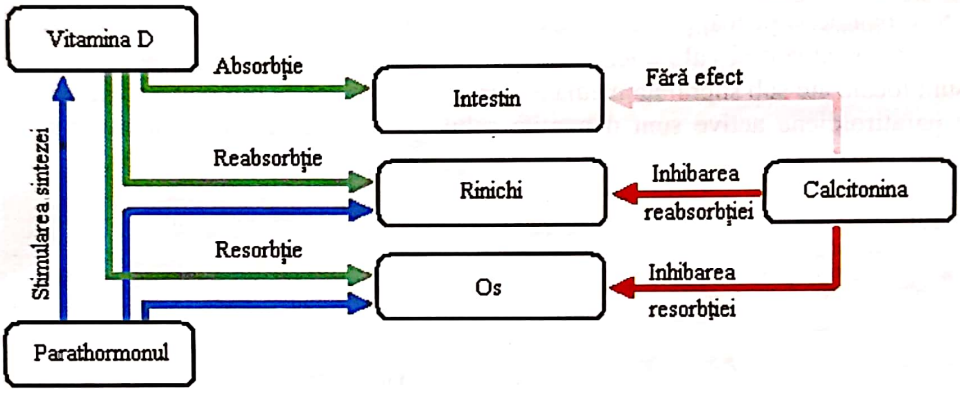


Figura 10. 22. Relaţiile de complementaritate între cei trei hormoni implicaţi în reglarea metabolismului calciului : calcitriolul (vitamina D), parathormonul şi calcitonina, şi efectele lor asupra organelor efectoare : intestinul, rinichii şi osul.

Secreţia de HPT este controlată de concentraţia sanguină a calciului liber (ionizat): scăderea calciului sanguin stimulează secreţia de HPT, iar creşterea calciului sanguin inhibă secreţia HPT. Ambele acţiuni sunt mediate de un efect asupra metabolismului AMPc. Adrenalina stimulează secreţia de HPT prin stimularea receptorilor β-adrenergici ai celulelor paratiroidiene. Magneziul afectează secreţia de HPT în acelaşi mod ca şi calciul, dar impactul său fiziologic este mult mai redus. Somnul stimulează secreţia de HPT, determinând valori secretorii maxime dimineaţa devreme.

Efectele reglatoare ale HPT sunt evidente la cele mai mici variaţii ale calcemiei. Scăderea calcemiei cu doar 1% este suficientă pentru a determina în următoarele 3–5 minute o dublare a secreţiei de HPT. Dacă hipocalcemia este de lungă durată, ţesutul glandular paratiroidian se hipetrofiază, glanda crescând de 4–5 ori în volum, în vederea creşterii activităţii sale secretorii. Reacţiile compensatoare de tip hiperplazic şi hipersecretor devin maxime în cazul scăderii calcemiei sub 7 mg/dL.

CALCITONINA

Calcitonina (CT) este hormonul produs de celulele parafoliculare (celulele C) din glanda tiroidă. Celulele parafoliculare sunt răspândite printre foliculii secretori din întreaga glandă tiroidă şi sunt diferite de

Scanned with OKEN Scanner

celulele care secretă hormoni tiroidieni ioduraţi. După ultimele cercetări în domeniu, celulele parafoliculare provin din transformarea glandelor ultimobrahiale. Aceste glande sunt separate de tiroidă la peşti, amfibieni, reptile şi păsări.

CT este secretată ca prehormon şi prezintă 32 de aminoacizi. Molecula de proCT are formă inelară datorită unei punţi disulfidice între aminoacizii 1 şi 7. Procesarea moleculei este interesantă deoarece CT este localizată în mijlocul proCT, astfel că este necesar un clivaj enzimatic dublu pentru eliberarea moleculei active. CT este secretată prin exocitoza veziculelor de secreţie.

CT are rol în reglarea concentraţiei plasmatice a calciului împreună cu HPT, prin mecanism *push-pull*. CT are efecte opuse HPT, determinând hipocalcemie şi hipofosfatemie. CT scade mobilizarea calciului din **rezervele osoase labile de calciu** (în spatele barierei osteoblast-osteocit) către fluidul extracelular şi scade resorbţia osoasă prin inhibarea osteoclastelor (fig. 10.22). **Inhibarea resorbţiei osoase are şi efect hipofosfatemiant. În plus, CT creşte mişcarea fosfaţilor din fluidul extracelular în os, ceea ce măreşte efectul hipofosfatemiant.** CT scade activitatea gastrointestinală direct prin inhibarea secreţiei de acid clorhidric şi indirect prin inhibarea secreţiei de gastrină. Importanţa acestui efect al CT este încă necunoscută. **CT creşte de asemenea excreţia renală a calciului şi a fosfaţilor.**

Secreţia de CT este controlată prin concentraţia calciului sanguin: creşterea concentraţiei calciului sanguin cu aproximativ 10% determină creşterea imediată a secreţiei de CT de 3 până la 6 ori. Controlul fiziologic al metabolismului calciului operează în caz de *hipercalcemie* prin creşterea secreţiei de CT şi scăderea concomitentă a secreţiei de HPT. În hipocalcemie, secreţia de CT este inhibată, HPT fiind responsabil de restabilirea concentraţiei normale a calciului în fluidele extracelulare. Hormonii gastrointestinali, printre care gastrina, colecistokinina, secretina şi glucagonul, stimulează secreţia de CT, gastrina fiind cel mai puternic stimulator. Aceşti hormoni limitează hipercalcemia postprandială.

Manifestări clinice acute ale dereglării metabolismului calciului la animale

Cea mai obişnuită dereglare acută a metabolismului calciului la animalele domestice este hipocalcemia asociată parturiţiei la căţea şi vacă. Animalele afectate rămân în decubit şi prezintă disfuncţii neuromusculare grave. La căţea se produc spasme musculare involuntare cunoscute sub numele de *tetanie* sau *eclampsie*. La vacă, principala manifestare este paralizia. La vacă, semnele hipocalcemiei apar imediat după fătare în timp ce la căţea apar în vârf de lactaţie, la o săptămână sau două de la fătare. Dereglările se datorează pierderilor mari de calciu prin lapte asociate cu inabilitatea organismului de a menţine homeostazia calciului. Mecanismul sugerat în producerea acestor dereglări este răspunsul slab al ţesuturilor la acţiunea HPT, şi nu o secreţie slabă a HPT. O măsură a prevenirii acestor dereglări la vacă este hrănirea acesteia cu furaje sărace în calciu în ultima perioadă de gestaţie, astfel ca factorii implicaţi în mobilizarea calciului să fie activi la fătare.

GLANDA PINEALĂ (EPIFIZA)

ORGANIZAREA FUNCŢIONALĂ A EPIFIZEI

Epifiza este o glandă în formă de con de pin, de unde şi denumirea de glandă *pineală*. Ea este localizată în centrul geometric al creierului, pe linia mediană a encefalului, ataşată porţiunii posterioare a tavanului ventriculului al treilea (fig. 10.23). Dimensiunile epifizei variază cu specia, având aproximativ 1 cm lungime la om şi doar circa 1 mm lungime la câine. Glanda este mai mare la copil şi începe să scadă în dimensiuni odată cu pubertatea. Anatomic, această glandă este unică în sensul că care nu prezintă structură simetrică, dreaptă şi stângă. Studiile histologice arătă, însă, că şi epifiza este subdivizată în două jumătăţi simetrice. Histologic, epifiza este alcătuită din „pinealocite" şi alte câteva tipuri de celule: celule interstiţiale, fagocite perivasculare, neuroni pineali şi celule peptidergice neuron-like. La animalele în vârstă, epifiza conţine depozite de calciu („nisip cerebral"), iar la păsări şi alte animale, material magnetic cu rol în orientarea geografică.

La copil, glanda secretă o substanţă responsabilă de inhibarea dezvoltării funcţiei de reproducere. Extirparea epifizei la copil determină sexualizare precoce. După pubertate, epifiza începe să se calcifice, astfel încât după vârsta de 60 de ani la om această glandă este calcificată în procent de 95%. Glanda epifiză calcificată serveşte ca reper în interpretarea radiografiilor creierului.

Scanned with OKEN Scanner

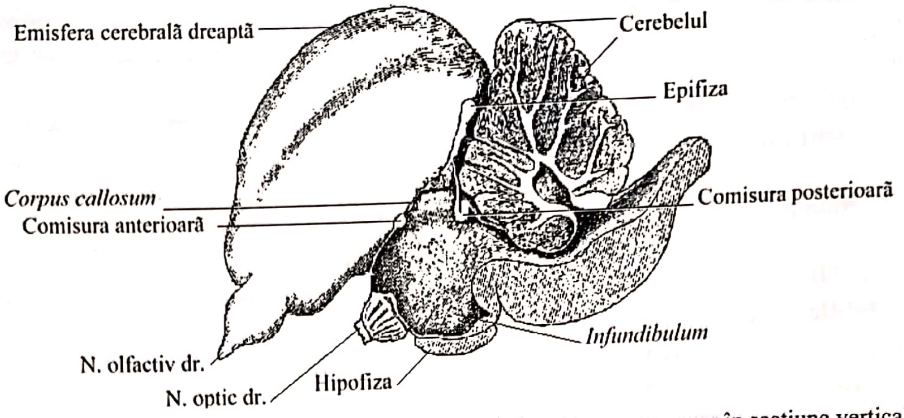


Figura 10. 23. Epifiza şi structurile anatomice regionale la raţă, aşa cum apar în secţiune verticală pe linia mediană a encefalului.

MECANISMUL SECREŢIEI DE MELATONINĂ

Epifiza secretă melatonină, hormon cu rol în transmiterea de informaţii legate de stimuli luminoşi. Datorită abilităţii sale de a transmite informaţii legate de stimuli luminoşi, epifiza mai este denumită şi „al treilea ochi". Stimulii nervoşi rezultaţi ca urmare a acţiunii luminii asupra retinei sunt transmişi prin intermediul tractului retinohipotalamic la nucleul suprachiasmatic din hipotalamus. De la nucleul suprachiasmatic, impulsurile nervoase sunt transmise via sistemul nervos simpatic la glanda pineală. Aceste impulsuri inhibă sinteza de melatonină. Când aceste impulsuri încetează (noaptea, când lumina nu mai stimulează hipotalamusul), inhibiţia asupra glandei pineale încetează şi melatonina este sintetizată din nou.

SINTEZA DE MELATONINĂ

Precursorul melatoninei este serotonina, neurotransmiţător derivat din triptofan. Celulele glandei pineale conţin sistemul enzimatic capabil să realizeze acetilarea serotoninei (N-*acetiltransferaza*) şi apoi metilarea acesteia la melatonină.

Lumina inhibă secreţia de melatonină făcând ca nivelul acesteia în sânge să fie scăzut în timpul zilei (în cantităţi nedetectabile) şi crescut în orele de noapte (circa 1 ng/mL). Durata secreţiei zilnice de melatonină creşte proporţional cu durata întunericului. Mecanismul intim al acestei influenţe constă în secreţia scăzută de N-*acetiltransferază* în timpul zilei şi intensificarea sintezei acesteia în timpul nopţii.

EFECTELE BIOLOGICE ALE MELATONINEI

Melatonia are efecte asupra reproducţiei, asupra ciclului somn-veghe şi asupra altor componente ale ritmului circadian.

Efectele melatoninei asupra funcţiei de reproducţie

Melatonina este hormonal cheie cu rol în integrarea funcţiei de reproducţie cu fotoperiodicitatea. Fotoperioada este raportul dintre durata zilei lumină şi durata nopţii. În zonele temperate ale planetei noastre, specii cum ar fi calul, oaia, capra, căprioara şi hamsterul prezintă activitate reproductivă foarte bine conturată sezonier. În afara sezonului de reproducţie, gonadele devin inactive (inclusiv spermatogeneza diminuează semnificativ), iar la apropierea sezonului de împerechere gonadele îşi reintensifică activitatea. Efectul melatoninei asupra funcţiei de reproducere este unul antigonadotropic. Cu alte cuvinte, melatonina inhibă secreţia de hormoni gonadotropi *luteinizant* şi *foliculostimulant*. În principal, acest efect se realizează prin inhibarea secreţiei de *gonadotrop releasing hormone* hipotalamic.

Efetele melatoninei asupra stărilor de somn şi de veghe

Deşi nu este factorul major al reglării raportului de somn – veghe, melatonina are totuşi efecte asupra acestor două stări. Numeroase observaţii arată că nivelul melatoninei este scăzut la bolnavii de insomnie, iar terapia cu melatonină are oarecare rol benefic.

Scanned with OKEN Scanner

Alte efecte biologice ale melatoninei

Injectată intravenos, melatonina determină scăderea presiunii sângelui. Adăugarea de melatonină în apa mormolocilor de broască duce la decolorarea pielii lor, aceştia devenind transparenţi. Melatonina are efect ameliorator asupra tulburărilor determinate de decalajul orar. Prezintă efecte imunostimulatoare şi hipnotice.

FILOGENIA EPIFIZEI

La animalele îndepărtate filogenetic, amfibienii din *Devonian*, epifiza avea contact direct cu exteriorul printr-un orificiu cranian. Ulterior la tetrapode, din motive necunoscute, epifiza a migrat în interiorul craniului astfel că orificiul de comunicare cu exteriorul s-a închis. La păsări şi mamifere legătura epifizei cu exteriorul se realizează prin intermediul hipotalamusului.

ASPECTE MITOLOGICE

Asupra rolului glandei epifize s-au făcut de-a lungul timpului numeroase speculaţii, atribuindu-i-se puteri misterioase. Numită şi „al treilea ochi", epifiza este considerată de unii cercetători ca o glandă „adormită" ce odată „trezită" prin relaxare sau/şi meditaţie poate facilita comunicări telepatice sau dezvoltarea de puteri supranaturale. Până la descifrarea rolului ei fiziologic, diferiţi mistici au considerat epifiza organul de legătură al lumii fizice cu lumile spirituale. Dezvoltarea de abilităţi psihice a fost, de asemenea, asociată cu epifiza.

FUNCŢIA ENDOCRINĂ A RINICHIULUI

Rinichiul secretă **renină** şi **eritropoietină** şi contribuie la activarea **vitaminei D**.

RENINA

Renina este o enzimă proteolitică. Ea nu este un hormon în sensul strict al cuvântului, fiind inclusă în acest capitol datorită rolului său în iniţierea cascadei de reacţii care duc la sinteza de aldosteron. Ea este secretată în principal de rinichi. Renina este produsă de celule specializate ale peretelui arteriolei aferente şi de celulele *mezangiale juxtaglomerulare* specializate (vezi *Sistemul excretor*, *Complexul juxtaglomerular*). Eliberarea reninei este stimulată de scăderea presiunii de perfuzie renală, cel mai frecvent determinată de hipotensiunea sistemică.

Renina catalizează transformarea angiotensinogenului, o proteină plasmatică sintetizată de ficat, în angiotensină I. Angiotensina I este convertită la angiotensină II, mai activă, de către *enzima de conversie a angiotensinei*, foarte răspândită în organism[11]. Angiotensina II are două efecte: 1) determină vasoconstricţie arteriolară sistemică, determinând în mod direct creşterea presiunii arteriale, 2) stimulează corticosuprarenala în sinteza de aldosteron. Aldosteronul stimulează reabsorbţia renală a sodiului şi a apei de către tubul colector, crescând volumul sanguin şi, prin aceasta, perfuzia renală. Eliberarea reninei este inhibată de îmbunătăţirea perfuziei renale şi de nivelul plasmatic ridicat al angiotensinei II, creându-se un *feedback* negativ ce menţine perfuzia renală şi rata filtrării glomerulare în limite normale.

Concentraţia ridicată a angiotensinei II stimulează, de asemenea, producerea şi eliberarea de prostaglandine vasodilatatoare renale, PGE_2 şi PGI_2. Aceste substanţe au rol de moderatori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Producţia intrarenală a acestor substanţe vasodilatatoare contracarează

[11] Iniţial s-a considerat că enzima de conversie a angiotensinei este localizată exclusiv în endoteliul vascular al pulmonilor. Se cunoaşte acum că această enzimă este prezentă în endoteliul vascular al numeroaselor altor organe ca şi într-o mare varietate de lichide ale organismului şi în celule epiteliale, inclusiv celule ale tubului contort proximal.

Scanned with OKEN Scanner

efectul vasodilatator al angiotensinei II asupra vasculaturii intrarenale şi ajută la menţinerea rezistenţei vasculare în limite normale sau aproape normale. Fără acest sistem protector, vasoconstricţia generalizată ar reduce debitul sanguin renal şi rata de filtrare glomerulară, în ciuda unei creşteri a presiunii sanguine.

ERITROPOIETINA

Eritropoietina este un hormon peptidic produs de rinichi ca răspuns la scăderea presiunii parţiale a oxigenului în ţesutul renal. Se pare că eritropoietina este produsă de întregul parenchim renal, fiind sintetizată continuu datorită unei stări relative de hipoxie continue a tubilor renali. Ea acţionează asupra măduvei osoase hematogene stimulând eritropoieza. La câine, rinichii reprezintă singura sursă de eritropoietină. La om, şobolan şi iepure au fost identificate şi alte ţesuturi producătoare ale acestui hormon. Scăderea secreţiei de eritropoietină duce la instalarea unor stări de anemie.

ACTIVAREA VITAMINEI D

În rinichi este realizată cea de-a doua hidroxilare a colecalciferolului formându-se 1,25-dihidroxicolecalciferolul, sinonime: *vitamina D3 activă* sau *calcitriolul*.

TIMUSUL[12]

Timusul este prezent la majoritatea vertebratelor, având structură şi funcţii similare celui de la om (fig. 10.24). Ca şi la om[13], la animalele adulte timusul suportă un proces de atrofie naturală.

În timus, precursorii limfocitari proveniţi din măduva hematogenă devin timocite, apoi se maturează în celule T. Odată maturate, celulele T migrează din timus constituind celulele T periferice, cu funcţie în apărarea imunitară (vezi *Capitolul 2*, *Bazele fiziologice ale sistemului imunitar*).

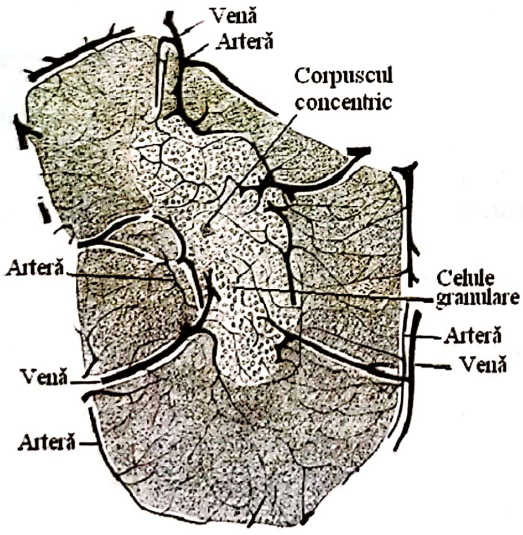


Figura 10.24. Structura timusului după Gray (preluare din *Gray's Anatomy of the Human Body*, ediţia 20-a, original publicat in 1918, cu perioadă de *copyright* expirată).

[12] Timusul a fost considerat iniţial un organ fără importanţă funcţională, un simplu „*lymphocyte graveyard*", datorită intensului fenomen de apoptoză limfocitară observat în structura acestuia. Importanţa timusului in apărarea imunitară a fost descoperită şi descrisă abia în 1961 de către Jacques Miller, ca urmare a experienţelor de extirpare a timusului la şoareci bătrâni. Miller a observat deficienţa ulterioară într-o populaţie de limfocite pe care le-a numit limfocite T, după numele organului de proveniență.

[13] La om, la maturitate, greutatea timusului poate atinge 35 grame în timp ce la vârstele înaintate timusul poate fi complet atrofiat.

Scanned with OKEN Scanner

Organ endocrin indispensabil prelucrării şi maturării limfocitelor T, timusul secretă o serie de peptide cu funcţii hormonale. Timusul sintetizează trei categorii de peptide hormonale: *timozinele*, *timulina* şi *timopoietinele*.

Dintre **timozine**, mai studiate sunt timozina alfa-1, timozina beta-1 şi timozina beta-4. Timozina alfa-1 stimulează diferenţierea markerilor specifici limfocitelor T, în vederea creşterii răspunsurilor mitogene, a proliferării şi maturării acestora. Administrarea de timozină alfa-1 la şoarece determină creşterea frevenţei reacţiilor mitogene şi producerea de interleukină-2 de către limfocitele T. Timozinele beta-1 şi beta-4 acţionează în sens stimulator asupra timusului şi asupra măduvei osoase.

Timulina are o activitate de stimulare a markerilor de diferenţiere ai limfocitelor T şi ai limfocitelor B. Timulina creşte şi activitatea limfocitelor NK.

Timopoietinele (I, II şi III) activează limfocitele T helper. Timopoietinele activează şi sistemul hipotalamus-hipofiză, stimulând secreţia de ACTH şi hormon somatotrop, însoţită de creşterea cortizolului plasmatic.

Din timusul de viţel a fost recent izolat un factor care stimulează producerea de interleukină-2 în splină şi intensifică activitatea limfocitelor T.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 11

REPRODUCȚIE ȘI LACTAȚIE[1]

ENDOCRINOLOGIA REPRODUCȚIEI

Hormonii cu rol în reproducție își au originea în patru structuri principale:
1. hipotalamus
2. hipofiză
3. gonadele: testicul și ovar
4. uter și placentă.

Principalii hormoni cu rol în reproducție, împreună cu rolurile lor fiziologice și structurile producătoare, sunt prezentați în tabelul 11.1.

CONTROLUL HIPOTALAMO-HIPOFIZAR AL REPRODUCȚIEI

Procesele de reproducție se află sub control general endocrin și nervos, iar activitatea gonadelor se află sub controlul hipotalamusului și al hipofizei.

Neuronii secretori hipotalamici își containerizează produșii de secreție (hormonii) în granule neurosecretorii care sunt transportate de-a lungul axonului neuronului secretor până la locul de eliberare: capilarele sanguine (fig. 11.1A). Hormonii hipotalamici sunt eliberați în sistemul port venos hipotalamo-hipofizar care îi conduce direct la hipofiză (fig. 11.1B). Hipotalamusul controlează secreția hipofizară de gonadotropi (FSH și LH) prin intermediul unui singur hormon denumit hormon de eliberare a hormonilor gonadotropi (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*). Secreția hipofizară de prolactină este controlată de hipotalamus prin intermediul a doi hormoni: în sens excitator, prin factorul de eliberare a prolactinei (PRF, *prolactin-releasing factor*), a cărui existență este încă discutată[2], și mai ales în sens inhibitor, prin hormonul de inhibare a secreției de prolactină (PIH, *prolactin-inhibiting hormone*) care este *dopamina*. GnRH este secretat de eminența mediană a hipotalamusului iar PIH este secretat de nucleul arcuat al hipotalamusului. Secreția de GnRH implică producerea unei molecule-precursor cu 59 de aminoacizi denumită GAP (*GnRH-associated peptide*). GAP are el însuși capacitatea de a stimula secreția de FSH și LH, dar GnRH este hormonul considerat răspunzător de controlul secreției hormonilor gonadotropi. Un efect mai important al GAP este inhibarea secreției de prolactină.

Tabelul 11.1

Principalii hormoni cu rol în reproducție (după E.S.E. Hafez, *Reproduction in farm animals*, 6th edition, Lea and Febiger, 1993)

Sursa	Hormonii	Rolurile fiziologice
Hipotalamus	Gn-RH[1]	Stimulează eliberarea FSH și LH
	GH-RH[2]	Stimulează eliberarea hormonului de creștere
	GH-IH[3]	Inhibă eliberarea hormonului de creștere
	TRH[4]	Stimulează eliberarea TSH și a prolactinei
	PIF[5]	Inhibă eliberarea prolactinei
	CRH[6]	Stimulează eliberarea ACTH

[1] Nicolae Dojană, Alexandru Șonea.

[2] Hipotalamusul conține și neuroni care secretă peptidul intestinal vasoactiv, hormon cu rol în stimularea secreției de prolactină.

Tabelul 11.1 (continuare)

Hipofiză anterioară	FSH[7]	Stimulează creşterea foliculilor ovarieni, spermatogeneza şi secreţia de estrogeni
	Hormonul luteinizant	Stimulează ovulaţia, stimulează funcţia corpului galben: secreţia de progesteron, estrogeni şi testosteron la unele specii
	Prolactina (PRL)	Determină lactaţia, stimulează funcţionarea corpului galben şi secreţia de progesteron la unele specii, induce comportamentul matern
Hipofiză posterioară	Oxitocină (depozitată în hipofiza posterioară, sintetizată şi de ovar)	Stimulează contracţiile uterine, parturiţia, transportul spermatozoizilor şi al ovulelor. Facilitează ejecţia laptelui. Posibil rol luteolitic.
Placentă	hCG[8] (numai la primate)	Activitate LH-like
	PMSG[9]	Activitate FSH-like; stimulează formarea de corpi galbeni accesorii la iapă
	Lactogenul placentar	Transportul transplacentar de substanţe nutritive
Ovar	Estrogeni	Determină comportamentul sexual; stimulează caracterele sexuale secundare, creşterea tractului reproducător, contracţiile uterine şi creşterea canalelor galactofore
	Progesteron	Acţionează sinergic cu estrogenii în producerea estrusului şi pregăteşte tractul reproducător pentru implantaţie
Testicul	Androgeni	Dezvoltă şi menţin glandele sexuale accesorii; stimulează caracterele sexuale secundare, comportamentul sexual şi spermatogeneza; au efect anabolic
	Inhibină şi activină	Inhibă şi, respectiv, stimulează secreţia de FSH
Uter	Relaxină	Dilată cervixul
	Prostaglandine	Contracţii uterine, luteoliză

[1] Gn-RH: hormonul de eliberare a hormonilor gonadotropi
[2] GH-RH: hormonul de eliberare a hormonului de creştere
[3] GH-IH: hormonul de inhibare a hormonului de creştere
[4] TRH: hormonul de eliberare a tirotropinei
[5] PIF: factorul inhibitor al prolactinei
[6] CRH: hormonul de eliberare a corticotropinei
[7] FSH: hormonul stimulator folicular
[8] hCG: *human chorionic gonadotropin* – gonadotropină corionică umană
[9] PMSG: *pregnant mare serum gonadotropin* – gonadotropină serică de iapă gestantă.

Adenohipofiza controlează activitatea atât a gonadelor mascule cât şi a celor femele prin intermediul a trei hormoni a căror secreţie nu are specificitate de sex: doi *hormoni gonadotropi*, hormonul foliculostimulant (FSH – *follicle-stimulating hormone*) şi hormonul luteinizant (LH – *luteinizing hormone*) şi un al treilea hormon, prolactina (PRL – *prolactin*). La mascul, LH este numit şi hormon de stimulare a celulelor interstiţiale (ICSH – *interstitial-cells stimulating hormone*) deoarece controlează secreţia celulelor interstiţiale Leydig (fig. 11.2).

HORMONII HIPOFIZARI GONADOTROPI

Hipofiza secretă trei hormoni gonadotropi: FSH, LH şi prolactina. Activitate gonadotropă îi este atribuită şi hormonului de creştere (Hafez, 1993). Hormonii gonadotropi hipofizari au structură chimică identică la mascul şi la femelă. FSH şi LH sunt glicoproteine alcătuite din câte două subunităţi diferite notate α şi β. Subunitatea α este identică structural la toate speciile domestice. Fiecare subunitate are o greutate moleculară de aproximativ 16 kD. Separat, subunităţile α şi β sunt lipsite de activitate biologică. Conţinutul hipofizei în hormoni gonadotropi este redus la câteva micrograme, cu diferenţe nesemnificative între mascul şi femelă. Dozarea activităţii hormonilor gonadotropi hipofizari se face prin metode chimice, biologice[3] sau radioimunologice[4].

[3] Metoda Ascheim-Zondek de dozare a hormonilor gonadotropi are ca principiu determinarea cantităţii minime de hormoni care induc apariţia estrusului la şoricioaice impubere.
[4] Folosind fie ser anti-FSH, fie ser anti-LH.

Scanned with OKEN Scanner

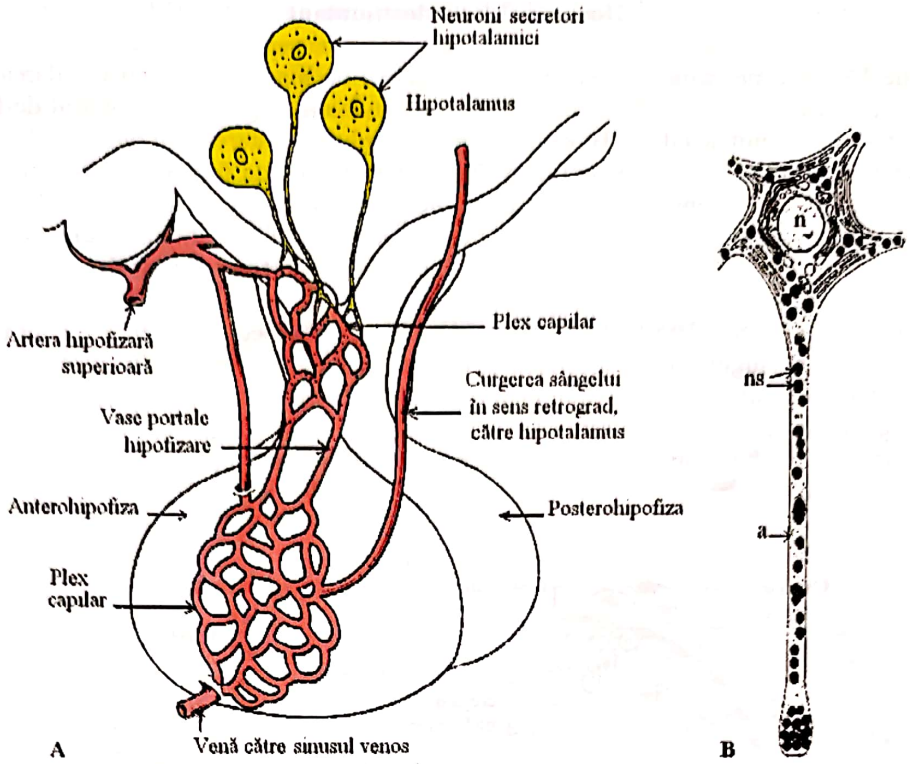


Figura 11.1 A – Complexul hipotalamo-hipofizar. Neuronii secretori hipotalamici eliberează secreţiile în vasele portale pentru a fi transportate la hipofiză via sistemului port hipotalamo-hipofizar. Sângele curge şi în sens retrograd prin sistemul venos spre hipotalamus; B – detaliu privind structura unui neuron secretor hipotalamic. Celula neuronală (n, nucleu) prezintă o prelungire axonală (a) şi prelungiri dendritice. Granulele neurosecretorii (ns) delimitate de membrană şi încărcate cu hormoni sunt transportate de-a lungul axonului până la extremitatea acestuia de unde sunt eliberate în capilarele sanguine (modificat după E.S.E. Hafez, *Reproduction in farm animals*, 6th edition, Lea and Febiger, 1993).

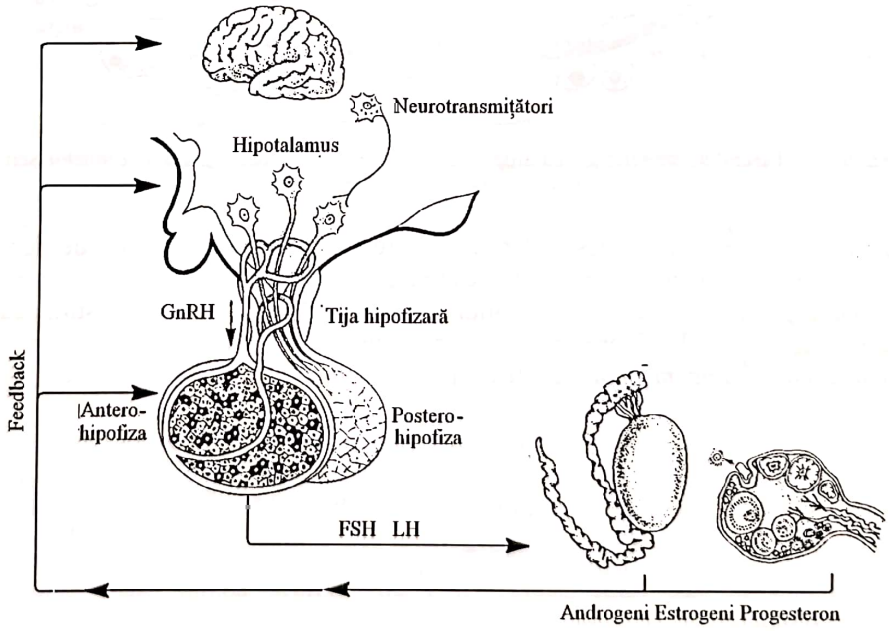


Figura 11.2. Relaţiile endocrine şi neuroendocrine dintre hipotalamus, hipofiză şi gonade (ovar, testicul). GnRH stimulează hipofiza în sinteza de LH şi FSH care la rândul lor stimulează gonadele. Estrogenii şi androgenii gonadali exercită efecte *feedback* asupra secreţiei hipotalamice de GnRH şi asupra secreţiei hipofizare de gonadoliberine (după E.S.E. Hafez, *Reproduction in farm animals*, 6th edition, Lea and Febiger, 1993).

Scanned with OKEN Scanner

inv. 177304

Hormonul foliculostimulant

Secreția de FSH începe înainte de pubertate și prezintă un maxim odată cu instalarea pubertății. La femelă, FSH stimulează creșterea și dezvoltarea foliculilor ovarieni (fig. 11.3). Numărul de foliculi care se dezvoltă este variabil cu cantitatea de FSH: excesul de FSH induce creșterea mai multor foliculi ovarieni. La fiecare ciclu sexual, FSH induce creșterea și dezvoltarea unui număr de foliculi ovarieni prin multiplicarea celulelor granuloasei (al căror număr de receptori rămâne constant) dar și a celulelor tecale. FSH stimulează mitozele celulelor granuloasei și producerea de lichid folicular. Estradiolul amplifică efectul mitotic al FSH. De asemenea, FSH crește sensibilitatea acestor celule la acțiunea LH determinând creșterea numărului de receptori membranari pentru LH. La scroafă, numărul receptorilor pentru LH crește de la 300 în foliculii mici la 10 000 în foliculii preovulatori. Dintre foliculii ovarieni care încep dezvoltarea, doar un număr redus ajung la maturitate. FSH singur induce creșterea și dezvoltarea foliculilor ovarieni doar până la stadiul de folicul matur. Eliberarea ovulului din foliculul matur necesită acțiunea complementară a LH. FSH stimulează secreția de estrogeni ovarieni. Conform cercetărilor pe celule *in vitro*, teaca internă secretă doar testosteron, iar celulele granuloasei, pe baza unei activități aromatazice intense, convertesc testosteronul la estrogeni (în principal 17β-estradiol).

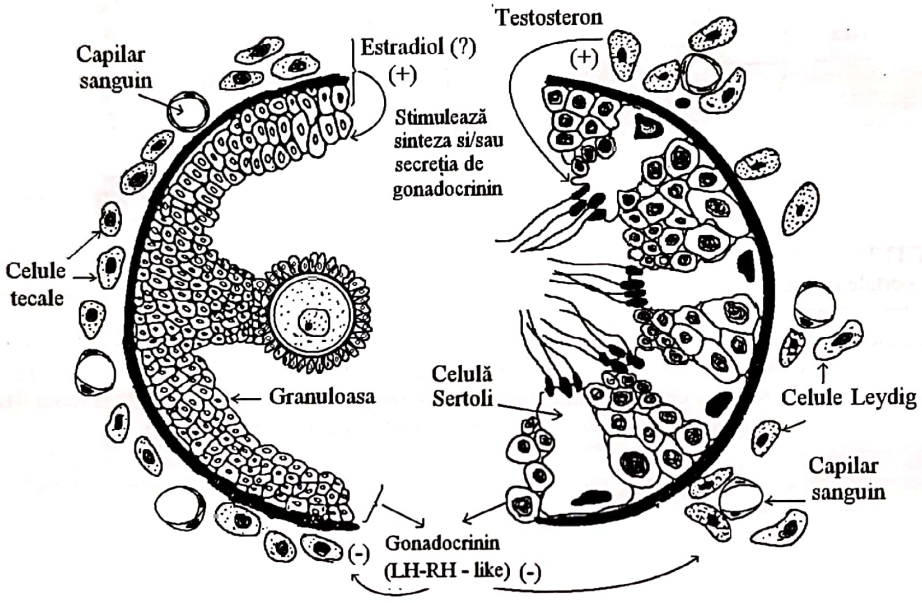


Figura 11.3. Efectul hormonilor gonadotropi asupra celulelor granuloasei și asupra celulelor Sertoli (explicații detaliate în text, original).

La mascul, FSH crește volumul testicular ca urmare a stimulării procesului de dezvoltare a tubilor seminiferi. FSH activează primele stadii ale procesului de spermatogeneză și, anume, până la stadiul de spermatocit, care nu implică participarea hormonilor androgeni. De asemenea, FSH stimulează metamorfoza spermatidelor la spermatozoizi. În sinergism cu testosteronul, FSH stimulează sinteza proteinei de legare a androgenilor (*androgen binding protein*, ABP) cu rol în menținerea unui nivel ridicat al androgenilor în fluidul tubular.

La femeie, după menopauză, secreția de FSH crește puternic datorită absenței steroizilor gonadici. Nivelul sanguin al FSH este atât de ridicat încât FSH trece în urină, fiind denumit gonadotropină menopauzală umană (*human menopausal gonadotropin* – hMG). hMG prezintă activitate biologică și este disponibil comercial sub numele de **Pergonal**. Pergonalul este utilizat în stimularea dezvoltării foliculare și inducerea poliovulației la femeie, în vederea transferului de embrioni.

Hormonul luteinizant

La femelă, LH acționează asupra foliculilor crescuți în prealabil sub acțiunea FSH determinând formarea de foliculi cavitari și apoi ovulația. Valul preovulator de LH este responsabil de realizarea

Scanned with OKEN Scanner

ovulației. La unele specii, LH determină metaplazia celulelor granuloase în celulele luteale ale corpului galben și stimulează secreția de progesteron. În asociere cu FSH, LH stimulează secreția de estrogeni ovarieni. În lipsa acțiunii prealabile a FSH, acțiunea LH este limitată doar la celulele interstițiale ale ovarului. La mascul, LH stimulează îndeosebi celulele glandei interstițiale Leydig, secretoare de hormoni androgeni.

Controlul secreției hormonilor gonadotropi

Secreția de hormoni gonadotropi este în principal pulsatilă. Caracterul pulsatil al secreției de hormoni gonadotropi este dat de secreția pulsatilă a GnRH hipotalamic. Administrarea experimentală continuă a GnRH determină pierderea efectului acestuia: ocuparea continuă a receptorilor pentru GnRH întrerupe transmiterea intracelulară a semnalului pentru sinteza și eliberarea gonadotropilor, de unde rezultă importanța secreției pulsatile a GnRH.

Eliberarea pulsatilă de GnRH determină o eliberare pulsatilă de LH. Într-o mică măsură, secreția de FSH se modifică în funcție de vârfurile hipotalamice de GnRH dar asupra secreției de FSH efectul GhRH este mai prelungit, persistă mai multe ore și nu se schimbă semnificativ de la vârf la vârf.

Controlul seceției hormonilor gonadotropi la femelă

În general, frecvența pulsurilor secretoare de gonadotropi crește în faza foliculară și scade în faza luteală a ciclului estral. Aceasta înseamnă că, în timpul fazei foliculare, frecvența pulsurilor crește datorită absenței progesteronului, iar amplitudinea pulsurilor scade datorită prezenței estrogenilor. Această combinație de secreție pulsatilă cu frecvență crescută și amplitudine scăzută este importantă pentru derularea fazei finale de dezvoltare a foliculilor ovarieni.

Hipotalamusul și hipofiza răspund la creșterea secreției de estrogeni prin creșterea secreției de gonadotropine constituind un *mecanism de reglare feedback* **pozitiv**. O creștere susținută a concentrației estrogenilor în plasmă în timpul fazei finale de dezvoltare a foliculilor ovarieni determină creșterea secreției de gonadotropine prin creșterea frecvenței de eliberare pulsatilă a GnRH hipotalamic. În esență, frecvența eliberării pulsatile a gonadotropinelor acoperă rata lor de clearance metabolic. Scopul acestui val de gonadotropine este inducerea ovulației. Durata acestui val de gonadotropine este relativ scurtă (obișnuit 12–24 de ore)[5] posibil datorită faptului că estrogenii (principalul factor care îl determină) scad cantitativ ca răspuns al foliculului la acțiunea valului preovulator. Acest mecanism fiziologic de declanșare a ovulației este eficace, deoarece foliculul este capabil să semnalizeze stadiul său de dezvoltare hipotalamusului și hipofizei prin niște compuși (estrogenii) sintetizați în cantități crescânde pe măsura maturării foliculare.

Secreția de gonadotropine este influențată nu doar de către estrogeni ci și de către progesteron. În cea mai mare parte, estrogenii în cantități mici și progesteronul în cantități mari exercită un efect supresiv asupra secreției de gonadotropine, prin *mecanism feedback* **negativ**. Mai ales estrogenii exercită o inhibiție *feedback* asupra secreției de gonadotropine, secreție caracterizată prin sensibilitate (eficace în concentrații reduse) și promptitudine (în câteva ore). Cantitățile mari de hormoni gonadotropi prezenți în plasmă după ovariectomie sau la menopauză (la femeie) sunt datorate absenței estrogenilor. Deoarece progesteronul influențează frecvența descărcărilor pulsatile de gonadotropine se consideră că el acționează la nivel de hipotalamus. Despre estrogeni se consideră că influențează secreția de gonadotropine acționând atât la nivel de hipofiză cât și la nivel de hipotalamus. Deși există diferențe de specie privitoare la locul de acțiune, se pare că inhibiția *feedback* negativă a secreției de gonadotropine se realizează într-o arie hipotalamică situată imediat deasupra eminenței mediane, denumită *nucleul arcuat*. Stimularea *feedback* pozitivă a secreției de gonadotropine se realizează probabil în *regiunea hipotalamică preoptică anterioară*.

Secreția de gonadotropi poate fi modificată și de către hormoni proteici și peptidici produși de hipotalamus și ovar. *Beta-endorfina*, un peptid opioid produs dintr-un precursor hipotalamic denumit *proopiomelanocortină*, poate inhiba secreția de LH. Totuși, rolul său în modularea secreției de gonadotropine rămâne necunoscut. **Inhibina**, un hormon proteic sintetizat de granuloasa foliculului ovarian

[5] La om, valul de LH indus de feedback-ul pozitiv apare doar dacă concentrația plasmatică a estradiolului este menținută la circa 200–400 pg/mL timp de cel puțin 36 ore. Concentrațiile sub aceste nivele sau durata sub 36 ore pun în funcție mecanismul *feedback* negativ, având drept consecință reducerea secreției de LH.

Scanned with OKEN Scanner

în dezvoltare, inhibă secreția de gonadotropine, mai ales de FSH, în timpul ultimelor stadii ale dezvoltării foliculului ovarian. Această scădere a secreției de FSH este importantă în reglarea numărului de foliculi ovarieni maturi.

Controlul secreției hormonilor gonadotropi la mascul

Controlul secreției de hormoni gonadotropi la mascul este identic cu cel de la femelă: secrețiile pulsatile de GnRH determină secreția pulsatilă de hormoni gonadotropi. Aceasta determină la rândul ei secreția de *testosteron*, de asemenea, cu aspect pulsatil. Creșterea concentrației plasmatice a testosteronului inhibă secreția de GnRH, iar aceasta pe cea de LH. În reglarea secreției de FSH la mascul, un oarecare rol îi este atribuit **inhibinei**, hormon *proteic* izolat din culturi de celule Sertoli. Acest hormon este secretat de celulele Sertoli în scopul reglării spermatogenezei prin FSH: inhibina inhibă spermatogeneza prin diminuarea secreției de FSH. Inhibina ar avea un oarecare efect inhibitor și asupra secreției hipotalamice de GnRH. O diferență majoră a secreției de hormoni gonadotropi la mascul față de femelă este aceea că mecanismul de stimulare *feedback* pozitiv al eliberării de gonadotropine nu mai există, la mascul gameții fiind produși continuu. Evident că nu mai are loc nici descărcarea valului de gonadotropi ca în ovulație.

Prolactina

Prolactina este cel de-al treilea hormon adenohipofizar cu importanță în procesul reproducător, în principal pentru efectele sale asupra glandei mamare și asupra lactației. Prolactina este un hormon proteic cu o greutate moleculară de 24 kD și cu un număr de 196 aminoacizi. Prolactina a fost izolată pentru prima dată de către Hwang în anul 1972. Mult timp fusese asimilată ca hormon somatotrop, care are și proprietăți lactogene. Observațiile privitoare la faptul că femeile cu nanism au secreție lactată au condus la concluzia că trebuie să existe un alt hormon cu acțiune specifică asupra secreției lactate. La rozătoare și oaie, acest hormon are efect luteotrop: el induce activitatea secretorie a corpului galben (*corpus luteum*), motiv pentru care a fost încadrat în categoria hormonilor gonadotropi. La celelalte specii domestice, LH este principalul hormon luteotrop.

Prolactina acționează asupra sistemului nervos central inducând comportamentul matern.

Concentrația de prolactină crește progresiv în timpul sarcinii devenind maximă în timpul lactației, involuând odată cu intrarea glandelor mamare în perioada de repaus. La femela care nu alăptează, secreția de prolactină scade rapid după fătare.

Prolactina este un hormon mamotrop, acțiunile sale exercitându-se numai pe glanda mamară maturată sub controlul hormonilor ovarieni. La animalele impubere sau castrate înainte de pubertate, hormonul este inactiv. Efectul mamotrop al prolactinei este complet numai în condițiile acțiunii prealabile asupra glandei mamare a estrogenilor și progesteronului. Acțiunile proprii ale prolactinei asupra glandei mamare constau în inițierea și întreținerea secreției lactate. Efectul lactogen al prolactinei se exercită prin **stimularea galactoziltransferazei**, enzimă cu rol cheie în sinteza lactozei. Acțiunea lactogenă este mai puternică după expulzarea fătului, odată cu scăderea concentrației sanguine a estrogenilor. La creșterea acțiunii lactogene a prolactinei contribuie și sinergismul cu ACTH, a cărui descărcare crește în timpul fătării datorită stresului de expulzare a fătului.

Prolactina exercită un efect inhibitor asupra secreției hipotalamice de hormoni gonadotropi, blocând ciclurile estrale. După un timp de lactație, însă, secreția de prolactină scade astfel că se reduce și eficacitatea ei contraceptivă.

La mascul, prolactina provoacă secreție lactată dacă glanda mamară a fost tratată în prealabil cu estrogeni. Prolactina acționează și asupra sferei genitale mascule, în sinergism cu hormonii gonadali: sensibilizează veziculele seminale la acțiunea stimulilor nervoși simpatici, contribuind la actul reflex al ejaculării.

Reglarea secreției de prolactină se face pe cale reflexă și pe cale umorală. Reglarea reflexă are ca punct de plecare excitarea sferei genitale în timpul fătării sau a glandei mamare în timpul mulsului. Deși secreția de prolactină este pulsatilă, controlul secreției acesteia se face mai mult în sens inhibitor decât stimulator. Acest concept se bazează pe faptul că secreția de prolactină crește dacă hipofiza este separată de hipotalamus prin secționarea tijei hipofizare sau este transplantată în capsula renală, de exemplu. O atenție

Scanned with OKEN Scanner

mai mare a fost acordată factorilor care inhibă secreţia de prolactină. Neuronii din hipotalamusul ventral (nucleul arcuat) secretă un factor inhibitor, dopamina. Alţi factori inhibitori ai secreţiei de prolactină sunt GABA (*gamma amino butyric acid*) şi GAP (precursorul hormonului de eliberare a hormonilor gonadotropi, *GnRH-associated peptide*), estrogenii, gestaţia, hipotiroidismul prin hipersecreţia de TRH (vezi şi pag. 468), medicamente care inhibă secreţia de dopamină şi unele anestezice. Agonişti dopaminici de tipul bromocriptinei precum şi antagonişti serotoninici pot fi utilizaţi pentru supresia secreţiei de prolactină în caz de *hiperprolactinemie*.

Oxitocina

Oxitocina este secretată de hipotalamus şi de ovar. Deşi are structură nonapeptidică foarte apropiată de a vasopresinei, oxitocina prezintă proprietăţi biologice diferite.

Principalul efect al oxitocinei este contracţia celulelor mioepiteliale care înconjoară alveolele glandei mamare şi contracţia celulelor miometriale. Contractând celulele mioepiteliale, oxitocina stimulează ejecţia laptelui. Slab în afara gestaţiei, răspunsul contractil al celulelor miometriale creşte puternic în timpul gestaţiei, devenind maxim la termen datorită impregnării acestor celule cu estrogeni, dar mai ales cu progesteron. Modificând potenţialul de membrană al fibrei uterine, oxitocina măreşte sensibilitatea uterului gravid la stimuli intrinseci. În timpul sarcinii, oxitocina este inactivată rapid de către o *oxitocinază*, timpul de înjumătăţire al oxitocinei fiind foarte scurt, de numai trei minute. La termen, activitatea oxitocinazei se prăbuşeşte brusc, permiţând oxitocinei să acţioneze maximal asupra uterului.

La mascul, oxitocina este secretată ca răspuns la stimularea tractusului genital în timpul coitului. Oxitocina eliberată în timpul coitului ajută la transportul spermei spre oviduct.

Oxitocina ovariană este implicată în funcţionarea corpului galben, stimulând eliberarea endometrială de prostaglandine $F_2\alpha$, cu efect luteolitic.

Contractând celulele miometriale, oxitocina contribuie la eliminarea fătului şi asigură expulzarea placentei reţinionate. În timpul gestaţiei, doar numărul receptorilor miometriali pentru oxitocină creşte în timp ce nivelul sanguin al oxitocinei rămâne constant, de unde rolul minor al oxitocinei în expulzarea fătului.

Oxtocina stimulează producerea de prolactină acţionând ca factor de eliberare.

Reglarea secreţiei de oxitocină. Stimularea secreţiei de oxitocină se realizează pe cale neuroreflexă. Excitantul fiziologic, reprezentat de aferenţele senzitive pornite de la epiteliul glandei mamare, determinat de muls sau alăptare, este condus la hipotalamus de unde pleacă comenzile eferente pentru eliberarea oxitocinei. Oxitocina eliberată ajunge pe cale sanguină la celulele mioepiteliale (vezi capitolul *Lactaţia*, subcapitolul *Ejecţia laptelui* pentru detalii privind mecanismul de acţiune al oxitocinei în ejecţia laptelui). Pot fi create **reflexe condiţionate** de eliberare a oxitocinei prin mulgerea la anumite ore, de către aceeaşi persoană, în aceeaşi ambianţă etc. De aici importanţa respectării programului de muls, a ambinaţei etc. Ţipătul nou-născutului, mirosul sau simpla vedere a acestuia stimulează eliberarea de oxitocină de către sistemul hipotalamo-hipofizar al mamei. În timpul fătării, compresiunile dureroase exercitate de făt asupra terminaţiilor nervoase senzitive ale tractusului genital determină eliberarea reflexă de oxitocină.

HORMONII PLACENTARI

Placenta secretă hormoni identici sau cu acţiune biologică similară hormonilor ovarieni (estrogeni şi progesteron), hormoni cu acţiune similară hormonilor gonadotropi hipofizari (gonadotropina serică de iapă gestantă şi gonadotropina corionică umană), lactogen placentar şi proteina B (tabelul 11.2).

Sinteza de *estrogeni* reclamă interacţiunea fetus-placentă deoarece placenta nu posedă întregul sistem enzimatic necesar transformării progesteronului în estrogeni. Placenta furnizează fetusului pregnenolon, precursorul imediat al progesteronului. Cortexul adrenal fetal transformă pregnenolonul în dehidro-epiandrosteron. Dehidroepiandrosteronul este redat apoi placentei pentru a fi convertit în estrogen. Deoarece fetusul este implicat în sinteza de estrogeni, dezvoltarea acestuia poate fi apreciată pe baza concentraţiei estrogenilor din plasma maternă. La iapă, sinteza de estrogeni implică, de asemenea, interacţiunea placentă-fetus. La primate, gonadele fetale preiau rolul suprarenalei în sinteza de estrogeni. Producerea unor cantităţi mari de estrogeni placentari la iapă, vacă scroafă şi oaie demarează relativ târziu, în a doua jumătate a

Scanned with OKEN Scanner

gestației, implicând dezvoltarea de enzime placentare care să permită transformarea progesteronului în estrogeni fără intervenția fetusului.

Tabelul 11.2

Hormonii placentari proteici și principalele lor acțiuni biologice la animale de fermă
(după E.S.E. Hafez, *Reproduction in farm animals*, 6th edition, Lea and Febiger, 1993, modificat)

Specificare	Speciile la care este secretat	Lichidele biologice în care este prezent	Acțiuni biologice
Gonadotropina serică de iapă gestantă (PMSG)	Iapă	Sânge	Acțiune similară FSH, slabă acțiune LH
Gonadotropina corionică umană (hCG)	Femeie și primate	Sânge și urină	Acțiune similară LH, slabă acțiune FSH
Lactogenul placentar	Vacă, oaie, rozătoare	Sânge	Acțiune similară hormonului de creștere și prolactinei
Proteina B	Oaie, vacă	Sânge	Acțiune necunoscută

Placenta unor specii (oaia și iapa) poate sintetiza cantități de *progesteron* suficiente pentru a menține gestația, folosind acetatul și colesterolul din circulația maternă. La vacă, scroafă și capră, placenta nu secretă niciodată cantități de progesteron suficiente pentru a menține singure gestația.

Gonadotropina serică de iapă gestantă

Gonadotropina serică de iapă gestantă (PMSG) este o glicoproteină cu două subunități, α și β, similare LH și FSH dar cu un conținut mai ridicat de glucide, în special acid sialic. PMSG este secretat de cupele endometriale ale uterului gestant de iapă[6], cupe care se formează după aproximativ ziua a 40-a de gestație și persistă până către ziua a 85-a de gestație. PMSG are acțiune similară FSH, dar manifestă și o oarecare acțiune similară LH. PMSG determină creșterea de foliculi ovarieni la iapa gestantă. O parte din acești foliculi pot ovula, dar majoritatea se luteinizează datorită acțiunii LH-*like* a PMSG formând corpi galbeni accesorii. PMSG este extrasă din serul de iapă gestantă și utilizată în scop terapeutic.

Gonadotropina corionică umană

Glicoproteina gonadotropina corionică umană (hCG) este alcătuită dintr-o subunitate α și o subunitate β cu o greutate moleculară de 40 kD. Subunitatea β are 92 de aminoacizi și două lanțuri glucidice. Subunitatea α a hCG este similară subunităților α de la porcine, ovine și bovine. Subunitatea β are 145 de aminoacizi și cinci catene glucidice. Gonadotropina corionică umană este sintetizată de celulele sinciţio-trofoblastice ale placentei primatelor și este prezentă atât în sânge cât și în urină. În urină, hCG poate fi detectată la 8 zile de la concepție, prin metode radioimunologice.

Deoarece hCG apare devreme în urina femeii gravide, identificarea hCG în urină stă la baza diagnosticului timpuriu al gestației (testele Ascheim-Zondek[7] și Gali-Mainini). Datorită acțiunii sale LH-*like*, hCG este utilizată în tratamentul ovarului chistic la vacă. Administrarea a 5 000–10 000 UI de hCG determină ovulația foliculilor chistici și luteinizarea lor.

---

[6] După afirmațiile aceluiași autor, E.S.E. Hafez, PMSG este secretat doar de celulele trofoblastului și nu de cele endometriale.

[7] Selmar Ascheim (1878–1965), ginecolog german născut la Berlin. A obținut titlul de doctor în medicină în 1902, la Freiburg, iar mai târziu a devenit directorul laboratorului de la *Universitäts-Frauenklinik* din Berlin. În 1933 a părăsit Germania stabilindu-se la Paris, unde a lucrat în cercetare, în cadrul spitalului Beaujon.

În 1928, împreună cu endocrinologul Bernhard Zondek (1891–1966), a izolat gonadotropina corionică umană (human chorionic gonadotropin, hCG) din urină de femeie gravidă. Cei doi cercetători au pus la punct testul care le poartă numnele, Ascheim-Zondek, pentru diagnosticul gestației la femeie.

Selmar Ascheim și Bernhard Zondek și-au publicat cercetările în lucrarea cu titlul *Das Hormon des Hypophysenvorderlappens*. La acel moment ei au considerat ca hormonul respectiv (hCG) este produs de anterohipofiză. În 1940, alți cercetători au demonstrat că placenta este responsabilă de creșterea concentrației acestui hormon în sânge în perioada de gestație.

Scanned with OKEN Scanner

Lactogenul placentar

Lactogenul placentar este o proteină cu proprietăţi similare cu ale prolactinei şi ale hormonului de creştere. Greutatea sa moleculară este de 22–23 kD şi are 192 aminoacizi, la ovine. Lactogenul placentar poate fi izolat din ţesutul placentar, dar în serul animalelor gestante apare doar în ultima treime a gestaţiei. Lactogenul placentar este mai important pentru proprietăţile sale de hormon de creştere decât pentru proprietăţile prolactinice. El este important în reglarea aportului de substanţe nutritive către fetus şi probabil este important în creşterea fetusului. Nivelul sanguin al lactogenului placentar este mai mare la rasele de vaci de lapte decât la rasele de vaci de carne, părând astfel a avea rol mai important în producţia de lapte decât în reproducţie.

Proteina B

Proteina B a fost identificată în serul vacilor gestante la 22 de zile de la concepţie. Ea pare a avea rol în protejarea corpului galben.

HORMONII GONADICI

Testosteronul

Testiculele secretă câţiva hormoni sexuali masculi. Dintre aceştia, testosteronul este secretat în cel mai mare procent şi este cel mai potent, astfel încât poate fi considerat răspunzător de efectele hormonale mascule. Testosteronul, ca şi ceilalţi hormoni testiculari, este secretat de celulele interstiţiale Leydig, localizate între tubii seminiferi şi constituind aproximativ 2% din masa testiculului adult. Celulele interstiţiale sunt numeroase la masculul nou-născut şi la cel adult şi puţin numerose la masculul impuber. Formarea celulelor Leydig la fetus este indusă de hCG.

Sinteza testosteronului începe, atât în celulele Leydig cât şi în celulele granuloasei, de la acelaşi precursor comun tuturor hormonilor sterolici, pregnenolonul, dar poate începe şi de la colesterol, sau *de novo*, de la acetil CoA sub controlul LH (fig. 11.4). Cabalinele constituie singura specie la care testosteronul este sintetizat şi de epididim în cantităţi semnificative. Dacă în urma castrării unui armăsar rămân porţiuni de epididim ataşate la canalul deferent, masculul castrat se va comporta şi va arăta în continuare ca armăsar.

Transportul şi eliberarea testosteronului către ţesuturi

O parte din testosteronul eliberat din celulele Leydig trece direct în sânge sau limfă, iar o altă parte difuzează în tubii seminfieri. În tubii seminiferi, testosteronul se leagă de o proteină de transport (proteina ABP, androgen binding protein, sintetizată de celulele Sertoli). Sub această formă, testosteronul este transportat la glandele sexuale accesorii ale tractului genital mascul. O parte din testosteron pătrunde în celulele Sertoli unde este metabolizat la o formă mai potentă, dihidrotestosteronul, cu rol în menţinerea spermatogenezei. Dihidrotestosteronul este de două ori mai activ decât testosteronul în epididim, prostată, veziculele semniale, penis, rinichi, unii neuroni hipotalamici şi unii muşchi scheletici. Testosteronul care trece direct în plasmă este legat de proteinele plasmatice, în special albumine şi globulina TeBG (*testosterone-binding globulin*). La om, din totalul testosteronului plasmatic, 2% este liber, 44% legat de TeBG şi 54% legat de albumine sau alte proteine. Afinitatea albuminelor pentru testosteron este de 1 000 de ori mai mare decât a TeBG. Cantitatea de testosteron disponibilă pentru pătrunderea în

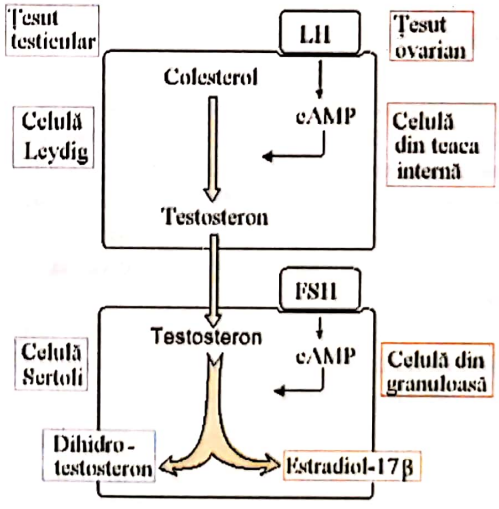


Figura 11.4. Modelul ipotetic două celule – doi hormoni gonadotropi propus de Hafez pentru explicarea sintezei hormonilor gonadici (original).

Scanned with OKEN Scanner

celulă depinde de debitul sanguin dintr-un anumit organ, rata de disociere de proteina de transport și de permeabilitatea membranei endoteliale.

Rolurile testosteronului

La făt, prezența testosteronului este factorul determinant al formării organelor genitale mascule (penis, scrotum), al glandelor genitale accesorii și al canalelor genitale, inhibând totodată formarea de organe genitale femele. Migrarea testiculelor în scrotum în ultima parte a gestației, la speciile la care acest fenomen are loc, este controlată de către testosteron. Criptorhidia bilaterală la copil poate fi rezolvată (când canalele ingvinale sunt suficient de largi) prin administrarea de testosteron sau de hormoni gonadotropi.

La pubertate, secreția de testosteron se intensifică determinând creșterea și dezvoltarea **penisului**, a **scrotumului**, a **testiculelor** și a **conductelor genitale** precum și creșterea, dezvoltarea și *activitatea secretorie* a **glandelor genitale anexe**. În plus, la pubertate, testosteronul determină formarea și menținerea **caracterelor sexuale secundare** și a **comportamentului sexual**. Testosteronul stimulează stadiile finale ale spermatogenezei, prelungește durata de viață a spermatozoizilor în epididim și menține singur **spermatogeneza**.

Testosteronul și androgenii de sinteză au un puternic efect de stimulare a **anabolismului proteic**, ceea ce duce la dezvoltarea **musculaturii** scheletice cu pozitivarea balanței azotului. Asupra **calciului**, testosteronul are o acțiune de favorizare a depunerii acestuia în oase, crescând cantitatea totală de matrice osoasă, efect pus pe seama funcției anabolizante proteice generale a testosteronului. În perioada pubertală, testosteronul stimulează puternic **creșterea somatică**, dar, datorită efectului de favorizare a **osificării** discurilor de creștere epifizo-diafizare, creșterea este apoi rapid întreruptă. Creșterea ratei metabolice generale sub efectul testosteronului se reflectă și în numărul de hematii, mai ridicat cu câteva sute de mii pe milimetru cub de sânge la mascul decât la femele. De asemenea, testosteronul participă la reglarea secreției de gonadotropine: el inhibă printr-un mecanism *feedback* negativ secreția de GnRH.

Menținerea caracterelor sexuale secundare și a comportamentului sexual sau a libidoului mascul sunt controlate de androgeni. Androgenii sintetici de tipul testosteronului propionat sunt administrați la vacă sau juncan utilizați apoi pentru depistarea estrusului. Utilizarea unor astfel de vaci androgenizate este mai răspândită decât taurii sterilizați pentru depistarea estrusului.

Mecanismul de acțiune a testosteronului

Testosteronul acționează la nivel celular prin stimularea sintezelor proteice în general: după pătrunderea în celule, el este repede convertit la *dihidrotestosteron* care se leagă de un receptor nuclear. Complexul hormon – receptor pătrunde în nucleu unde determină procesul de transcripție a ADN pe un ARNm care trece în citoplasmă. Este activată apoi ARN-polimeraza și începe sinteza de proteine.

Reglarea secreției de testosteron

Celulele interstițiale Leydig produc testosteron sub controlul stimulator al ICSH hipofizar. Secreția de ICSH hipofizar este controlată de hipotalamus prin intermediul GnRH, hormon care controlează atât secreția de FSH cât și pe cea de ICSH. ICSH are efect hiperplazic asupra celulelor Leydig. Cantitatea de testosteron secretată este relativ direct proporțională cu intensitatea secreției de ICSH. Administrarea ICSH la animale impubere determină formarea celulelor interstițiale Leydig și secreția de testosteron grăbind apariția maturității sexuale. Excesul de testosteron circulant inhibă secreția de ICSH atât direct, acționând inhibitor asupra hipofizei, cât și indirect, prin efectul inhibitor asupra GnRH. Bucla mecanismului *feedback* negativ al reglării hipotalamo-hipofizo-gonadale a secreției de testosteron este următoarea:

1. hipotalamulsul secretă GnRH;
2. GnRH este transportat pe calea sistemului port hipofizar la adenohipofiză unde stimulează secreția de ICSH;
3. ICSH este transportat pe cale sanguină la testicule unde stimulează hiperplazia celulelor Leydig și sinteza de testosteron de către acestea;
4. creșterea concentrației plasmatice a testosteronului determină inhibarea secreției hipotalamice de GnRH.

Estrogenii

Cel mai important hormon estrogen secretat de ovar este β-*estradiolul*, alți hormoni estrogeni sintetizați de ovar fiind *estrona* și *estriolul*. La femela normală, cea mai mare cantitate de estrogeni este secretată de către ovar, mici cantități de estrogeni fiind sintetizate și de către corticosuprarenală. În timpul

Scanned with OKEN Scanner

gestației, cantități importante de estrogeni sunt sintetizate de către placentă. Beta-estradiolul este de 12 ori mai activ decât estrona și de 80 de ori mai activ decât estriolul. Estrogenii sunt hormoni steroizi. Sinteza lor începe de la colesterol, dar pot fi sintetizați și *de novo* pornind de la acetil CoA. Toți estrogenii sintetizați în ovar sunt produși din precursori androgenici. Ca și androgenii, estrogenii circulă în sânge pe suport proteic.

În perioada prepubertală, secreția de estrogeni fiind redusă, efectul acestora asupra tractului genital femel este minimal. În această perioadă, tractul genital femel crește sub controlul GH. La pubertate, secreția de estrogeni se intensifică de circa 20 de ori sub influența complexului hipotalamo-hipofizar. În perioada pubertală, estrogenii determină creșterea tractului genital și a organelor genitale externe, la sfârșitul perioadei pubertale organele sistemului genital femel atingând dimensiunile caracteristice adultului.

Estrogenii acționează asupra SNC pentru inducerea **comportamentului estral** la femele. La unele specii cum ar fi oaia și vaca, manifestarea estrusului implică asocierea estrogenilor cu cantități reduse de progesteron. La oaie, primul ciclu estral la pubertate sau la începutul sezonului reproducător este lipsit de manifestări estrale deoarece în plasmă sunt prezenți doar estrogenii, lipsind progesteronul.

Estrogenii produc îngroșarea epitelului vaginal prin creșterea numărului de straturi celulare, făcându-l mai rezistent la traumatisme și infecții decât epiteliul prepuber. Valul preovulator de estrogeni determină proliferarea miometrului și a endometrului, cu dezvoltarea glandelor endometriale și formarea așa-numitei „dantele uterine". Creșterea masei miometrului și a endometrului se datorează atât hipertrofiei cât și hiperplaziei celulare. Asupra uterului, estrogenii acționează în sensul creșterii amplitudinii și frecvenței contracțiilor potențând efectele oxitocinei și ale $PGF_2\alpha$. De asemenea, estrogenii induc formarea în țesuturile uterine a **receptorilor membranari pentru progesteron**, pregătind astfel apariția fazei *secretorii a ciclului* estral. De fapt, majoritatea acțiunilor progesteronului asupra uterului sunt condiționate de acțiunea preparatorie a estrogenilor.

Dezvoltarea **caracterelor sexuale secundare** femele este datorată tot estrogenilor. Asupra glandei mamare, estrogenii au rolul de a stimula dezvoltarea țesuturilor stromale și a sistemului canalicular și de a favoriza depunerile de lipide. Estrogenii nu determină, însă, dezvoltarea acinilor glandulari. Creșterea acinilor mamari și stimularea secreției de lapte vor fi determinate de progesteron și, respectiv, prolactină.

Asupra creșterii oaselor, estrogenii au un efect similar (dar ceva mai puternic) celui al testosteronului la mascul: la pubertate, ei **stimulează creșterea** rapidă în înălțime câtva timp dar datorită grăbirii osificării discurilor cartilaginoase epifizo-diafizare, determină oprirea rapidă a creșterii în înălțime.

Estrogenii determină depunerea unor cantități crescute de lipide în țesutul subcutanat și favorizează vascularizarea pielii.

Estrogenii prezintă efecte **metabolice** și **cardiovasculare** generale. Ei scad apetitul și sunt anabolizanți moderați. De asemenea, estrogenii cresc **rezistența capilară** (predispunând la edeme), scad nivelul **lipoproteinelor** cu densitate mică și cresc nivelul lipoproteinelor cu densitate mare în sânge. Nivelurile sanguine ridicate ale estrogenilor în sânge determină **hipertensiune** și creșterea timpului de coagulare a sângelui. **Efectele anabolice generale** ale estrogenilor la femelă sunt în general asemănătoare cu cele ale testosteronului la mascul. Estrogenii, în schimb, își exercită efectele aproape exclusiv asupra unor organe țintă specifice (tract genital, glandă mamară), schelet și anumite zone de țesut adipos în timp ce testosteronul are un efect mai general.

Producția de estrogeni placentari crește semnificativ către sfârșitul perioadei de gestație. Estrogenii placentari au rolul de a determina creșterea uterului, creșterea glandei mamare și creșterea organelor genitale externe. De asemenea, estrogenii contribuie alături de relaxină la relaxarea ligamentelor pelviene, ceea ce va facilita trecerea fătului prin canalul pelvian. În apropierea parturiției, estrogenii contracarează efectele progesteronului: stimulează eliberarea de prostaglandină, stimulează formarea de joncțiuni gap între celulele miometriale și formarea de receptori membranari pentru oxitocină. Se presupune că estrogenii influențează și rata diviziunilor celulare ale fătului în stadiile incipiente ale dezvoltării acestuia.

Estrogenii participă la reglarea secreției de gonadotropine printr-un mecanism feedback negativ și un mecanism *feedback* pozitiv. Efectul negativ se exercită asupra centrului tonic al hipotalamusului, iar cel pozitiv, asupra centrului preovulator (Hafez, 1993).

Progesteronul

Progesteronul este secretat de celulele luteale ale corpului galben și de placentă.

Scanned with OKEN Scanner

O funcţie a progesteronului este pregătirea endometrium-ului pentru implantaţie şi menţinerea gestaţiei prin inducerea **secreţiei glandelor uterine** proliferate sub acţiunea estrogenilor şi **reducerea motilităţii miometriale**. Efectul progesteronului asupra ţesutului muscular uterin se exercită prin **blocarea sintezei de receptori pentru oxitocină**, ceea ce duce la scăderea sensibilităţii miometrului la acţiunea acestui hormon. De asemenea, progesteronul inhibă eliberarea de prostaglandină. Progesteronul determină şi secreţiile mucoasei oviductale, importante pentru nutriţia ovulului fecundat, până la sosirea lui în uter şi realizarea implantaţiei. Este probabil că progesteronul stimulează procesul de segmentaţie.

Asupra glandei mamare, progesteronul acţionează prin stimularea **proliferării celulelor alveolare**, determinând creşterea glandei mamare. La efectul de creştere a glandei mamare se adaugă şi creşterea lichidului din ţesutul subcutanat. În schimb, progesteronul inhibă secreţia de lapte prin inhibarea complexului enzimatic al lactozsintetazei.

Spre deosebire de estrogeni, progesteronul este **catabolizant moderat** şi stimulează apetitul. Progesteronul **creşte temperatura centrală**, consecinţă a acţiunii directe asupra centrilor termoreglatori hipotalamici şi nu a stimulării metabolismului sau a tiroidei.

Progesteronul placentar menţine, alături de cel luteal, gestaţia prin scăderea sensibilităţii uterului la acţiunea diferiţilor factori excitanţi. De asemenea, progesteronul placentar inhibă dezvoltarea de noi foliculi ovarieni. Sinteza de progesteron placentar începe de timpuriu la primate, iar după două–trei săptămâni de gestaţie, acesta o poate menţine singur. La mamiferele de fermă, progesteronul placentar este secretat în cantităţi care să poată menţine singure gestaţia doar în stadiile avansate ale acesteia. În apropierea parturiţiei, efectele progesteronului sunt contracarate de cele ale estrogenilor.

Progesteronul acţionează sinergic cu estrogenii în inducerea comportamentului estral. Nivelele mari ale progesteronului inhibă estrusul şi valul preovulator de LH. Administrat singur, progesteronul are efecte slabe asupra tractului genital femel. Efectele sale se amplifică puternic când este administrat consecutiv administrării de estrogeni.

Relaxina

Relaxina este un hormon polipeptidic alcătuit din două subunităţi, α- şi β-, legate prin două punţi disulfidice. Relaxina are o greutate moleculară de 50 kD şi structură asemănătoare insulinei. Relaxina este secretată în principal de corpul galben de gestaţie. La unele specii, relaxina mai este secretată de placentă şi uter. Relaxina este sintetizată de placentă la cătea, pisică şi iapă după 20, 20 şi, respectiv, 70 zile de gestaţie. Principalul rol al relaxinei este de a contribui la dilatarea cervixului şi vaginului înainte de parturiţie. Relaxina inhibă contracţiile uterine şi contribuie la relaxarea ligamentelor articulaţiei pubiene şi a ligamentelor largi uterine şi stimulează creşterea glandei mamare alături de estrogeni.

Inhibina

Inhibina este un hormon proteic produs de celulele Sertoli la mascul şi de celulele granuloasei foliculului ovarian la femele. Inhibina inhibă eliberarea de FSH din hipofiză fără să modifice eliberarea de LH şi este parţial responsabilă pentru eliberarea diferenţiată a LH şi FSH din hipofiză.

Prostaglandinele cu funcţie în reproducţie

Un grup de substanţe cu structură pornind de la acidul arahidonic a primit denumirea de prostaglandine datorită asocierii lor cu glanda prostată, în a cărei secreţie au fost identificate pentru prima dată. Toate prostaglandinele sunt acizi graşi nesaturaţi cu 20 de atomi de carbon şi un inel ciclopentan în structura lor. Ele sunt transportate în sânge şi acţionează asupra ţesuturilor ţintă, departe de locul în care au fost sintetizate.

Unele prostaglandine nu apar în sânge în timp ce altele sunt degradate la trecerea prin ficat sau pulmoni. Prostaglandinele sunt rapid degradate în sânge astfel încât pentru determinarea experimentală a efectului lor sunt necesare doze farmacologice mari.

Prostaglandinele sunt considerate hormoni cu rol în reglarea unor procese fiziologice cum ar fi contracţia muşchilor netezi în tractusul reproducător şi digestiv, ejaculare, transportul spermei, ovulaţie, formarea corpului galben, parturiţie, ejecţia laptelui.

Scanned with OKEN Scanner

Prostaglandinele sunt implicate în controlul presiunii sanguine, lipoliză, secreţia de suc gastric, coagularea sângelui, respiraţie, excreţie etc.

$PGF_2\alpha$ stimulează contracţiile uterului, ajută la transportul spermei în tractusurile genitale mascul şi femel, determină contracţia vaselor sanguine şi are efect luteolitic. Prostaglandinele sunt responsabile în parte de regresia corpului galben. Venoconstricţia determinată de $PGF_2\alpha$ poate induce hipoxia, iar aceasta la rândul ei conduce la luteoliză (Hafez, 1993). $PGF_2\alpha$ este luteoliticul natural care determină încheierea fazei luteale a ciclului estral şi permite iniţierea unui nou ciclu în absenţa fecundării. La vacă şi iapă, $PGF_2\alpha$ induce regresia corpului galben doar după 5 zile de viaţă ale acestuia, iar la scroafă, abia după 12 zile. Creşterea secreţiei de estrogeni, care determină creşterea miometrului, stimulează sinteza şi eliberarea de $PGF_2\alpha$. La animalele gestante, embrionul semnalează prezenţa sa uterului, prevenind eliberarea de $PGF_2\alpha$, ceea ce permite corpului galben ciclic să devină corp galben de gestaţie. Transportul $PGF_2\alpha$ de la uter la ovar este realizat direct, din lumenul venei utero-ovariene în artera ovariană cu care vine în contact strâns (fig. 11.5). Histerectomia este urmată de persistenţa corpului galben.

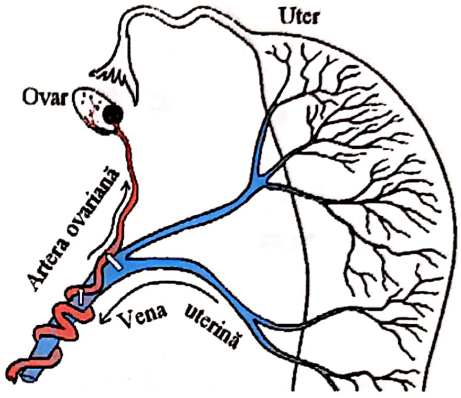


Figura 11.5. Transportul direct al $PGF_2\alpha$ din vena uterină în artera ovariană în vederea exercitării acţiunii de liză a corpului galben, la oaie. $PGF_2\alpha$ sintetizată în peretele uterin este preluată de sângele venos şi drenată de vena uterină. Artera ovariană este în contact strâns cu peretele venei uterine ceea ce permite trecerea directă prin traversul peretelui celor două vase a $PGF_2\alpha$ (săgeţile albe). Ajunsă în sângele arterial, $PGF_2\alpha$ este transportată la ovar, respectiv la corpul galben, unde iniţiază luteoliza (original).

PGE_2 stimulează contracţia uterului, dilată vasele sanguine şi nu are efect luteolitic.

$PHF_2\alpha$ este hormonul responsabil de declanşarea contracţiilor uterine şi, în consecinţă, a declanşării fătării.

Sperma umană conţine concentraţii ridicate de $PGF_2\alpha$: 55 μ/mL. Nivelul redus al $PGF_2\alpha$ în spermă este în legătură cu un nivel scăzut al fertilităţii.

Datorită proprietăţilor lor, prostaglandinele au numeroase utilizări farmaceutice: sincronizarea estrului pentru însămânţări artificiale, provocarea avortului, adjuvant în tratamentul infecţiilor uterine.

SISTEMUL REPRODUCĂTOR MASCUL

Sistemul reproducător mascul este alcătuit din: 1) testiculele, adăpostite în pungile testiculare; 2) canalele prin care sperma este transportată: epididim, canal deferent, canal ejaculator şi uretră (canal comun pentru sistemul reproducător şi pentru cel excretor, la mascul); 3) glandele sexuale anexe reprezentate în principal de glandele veziculare, prostată şi glandele bulbouretrale; 4) penisul, organul copulator mascul. Funcţia primară a sistemului reproducător mascul este producerea de spermatozoizi (gameţii masculi), asigurând totodată maturarea şi transportul lor.

ORGANIZAREA FUNCŢIONALĂ A SISTEMULUI REPRODUCĂTOR MASCUL

Testiculele

Organe sexuale primare pereche, testiculele sunt alcătuite în principal dintr-o masă ovală de tubuli foarte spiralaţi acoperită de ţesut conjunctiv. La fetus, testiculele se dezvoltă intraabdominal, la fătare sunt descinse în scrotum, dar dezvoltarea lor începe la pubertate.

Scanned with OKEN Scanner

Testiculele sunt poziţionate în regiunea subanală, postpenian, cu excepţia marsupialelor, la care sunt amplasate prepenian. La majoritatea speciilor, testiculele descind în *scrotum*, în care rămân permanent. La iepure şi alte rozătoare, testiculele pot fi retrase din punga ingvinală în cavitatea abdominală chiar când sunt dezvoltate.

Fiecare testicul este înconjurat de o capsulă de fibre conjunctive colagene, *tunica albuginea*, din care prin extensie se formează *mediastinul testicular* (fig. 11.6). Ţesutul conjunctiv formează, de asemenea, prelungiri membranare, septule, care divid masa testiculară în *lobuli* alcătuiţi din *tubuli seminiferi*.

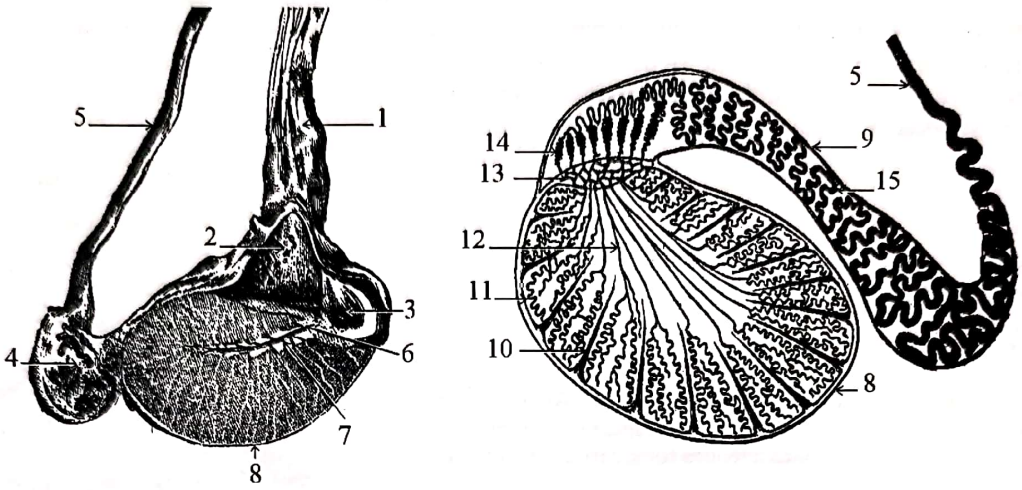


Figura 11.6. Organizarea anatomo-funcţională a testiculului şi epididimului de armăsar: *stânga* – aspectul anatomic; *dreapta* – schemă. 1 – cordon vascular; 2 – vase sanguine flexuoase; 3 – capul epididimului; 4 – coada epididimului, 5 – canalul deferent, 6 – corpii lui Higmore, 7 – zone albicioase corespunzătoare canalelor drepte; 8 – tunica albuginee cu prelungiri care divizează masa testiculară în lobuli, 9 – albugineea epididimară; 10 – septumuri interlobulare; 11 – tubulii contorţi seminiferi; 12 – tubuli drepţi, 13 – *rete testis* sau reţeaua lui Haller, 14 – canale sau conuri eferente (după A. Chauveau, şi S. Arloing, *Traité d'anatomie comparée des animaux domestiques*, 1905).

Tubulii seminiferi prezintă o porţiune puternic spiralată şi o alta slab spiralată. Porţiunea puternic spiralată a tubulilor seminiferi aflată lângă *tunica albuginea* poartă denumirea de tubuli contorţi (*tubuli contorti*). Porţiunea slab spiralată a tubulilor seminiferi, aflată lângă mediastin, poartă denumirea de tubuli drepţi (*tubuli recti*).

Histologic, tubulii sminiferi sunt alcătuiţi dintr-un epiteliu stratificat (epiteliu seminifer) sprijinit pe o membrană bazală (fig. 11.7). Epiteliul este alcătuit din celule germinale şi celule Sertoli (celule sustentaculare). Celulele germinale se divid şi se diferenţiază în spermatozoizi. Celulele Sertoli sunt mari, cu citoplasmă difuză, nedelimitată (fig. 11.8; pentru alte detalii privind structura tubulilor seminiferi, vezi şi fig. 11.40). Celulele Sertoli contribuie la formarea fluidului tubular, secretă inhibina şi au rol în maturarea spermatozoizilor. Membrana bazală (tunica propria) care înconjoară tubulii seminiferi conţine un strat de celule contractile denumite celule *mioide*. Celulele interstiţiale Leydig apar grupate în ciorchine printre tubulii seminiferi sau înşiruite de-a lungul vaselor sanguine. La speciile cu reproducţie sezonieră, celulele interstiţiale se atrofiază la sfârşitul unui sezon, diferenţiindu-se altele la începutul sezonului următor. La unele specii sunt prezente şi celule pigmentate, care în urma atrofiei celulelor interstiţiale par mai abundente şi dau o culoare maron-închis testiculelor. Celulele interstiţiale reprezintă sursa primară de *testosteron*.

Tubuli recti se deschid în *rete testis*. *Rete testis* se deschide în capul epididimului prin canaliculele eferente. Reţeaua canaliculară din *rete testis* se simplifică la câteva canale care se dirijează spre exterior, prezentând un traiect rectiliniu intratesticular şi un traiect flexuos (*ductulus eferentes*).

Tubulii de *rete testis* sunt alcătuiţi dintr-un epiteliu simplu sprijinit pe o membrană bazală. Celulele epiteliale sunt în majoritate de tip squamos dar sunt şi cuboidale sau columnare în apropierea tubulilor drepţi şi a canaliculelor eferente (*ductuli eferentes*).

Scanned with OKEN Scanner

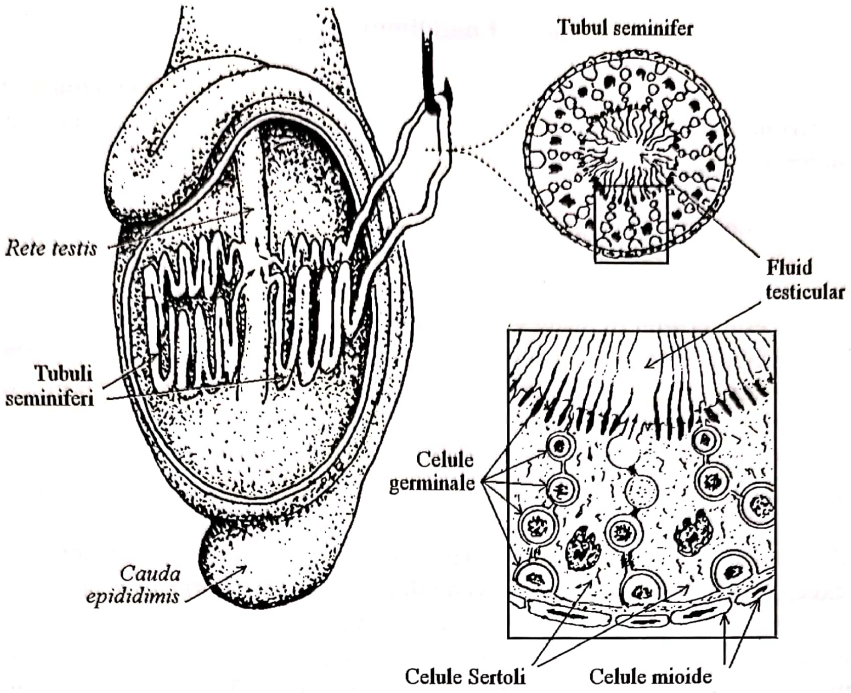


Figura 11.7 Structura tubulului seminifer (după E.S.E. Hafez, *Reproduction in farm animals*, 6th edition, Lea and Febiger, 1993).

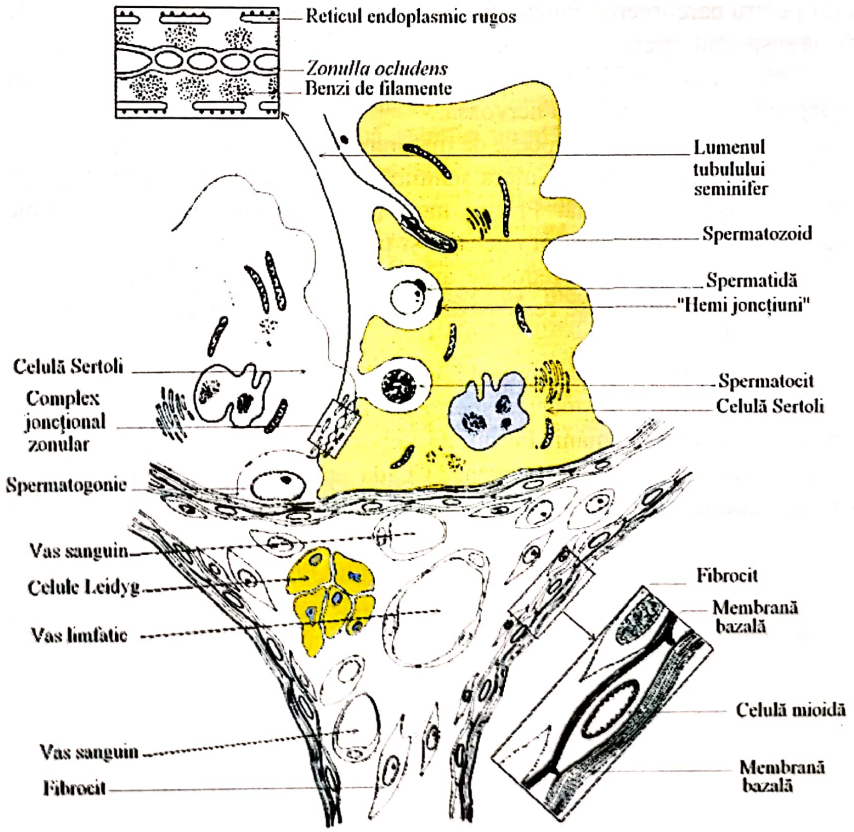


Figura 11.8. Secțiune transversală prin tubuli seminiferi de testicul adult. Între tubulii seminiferi sunt amplasate celulele Leidyg, însoțite de vase sanguine și limfatice. Împrejurul tubulilor seminiferi se află celule mioide. Celulele Sertoli sunt solidarizate prin joncțiuni ocludens. Paralel cu joncțiunile ocludens sunt aliniate reticulul endoplasmic rugos și benzi filamentoase. Spermatidele sunt ancorate la celulele Sertoli prin structuri hemi-joncționale. Pentru comparație, vezi și figura 11.40 (după N. Jonhson și W.T. Everitt, *Essentials of Reproduction*, Black-well Scientific Publications, Oxford, 1996, modificat).

Scanned with OKEN Scanner

Epididimul

Reprezentat de un tub foarte încolăcit şi lung (36 m la taur, 54 m la vier), epididimul este un organ tubular foarte circumvoluţiuonat, aderent la suprafaţa testicului. Epididimul este alcătuit dintr-o porţiune iniţială, *caput epididimis*, o porţiune mijlocie, *corpus epididimis*, şi o porţiune terminală, *cauda epididimis*, care se continuă cu *ductus deferens*.

Caput epididimis este alcătuit în parte din lobuli conici constituiţi la rândul lor din *ductuli efferentes* (canalicule eferente). *Ductuli efferentes* confluează formând un singur *ductus epididimis* (canal epididimar) foarte circumvoluţionat, care alcătuieşte epididimul.

Ductus epididimis este alcătuit dintr-un epiteliu simplu pseudostratificat, cu celule columnare şi celule bazale. Epiteliul este sprijinit pe o membrană bazală înconjurată de celule musculare netede şi de fibre de colagen. Histologic sunt deosebite trei segmente epididimare care nu coincid cu cele trei regiuni anatomice ale epididimului. Primele două segmente au rol în maturarea spermatozoizilor, iar segmentul terminal are rol în depozitarea acestora. Coada epididimului prezintă trei straturi musculare puternic inervate de către vegetativul simpatic, ceea ce asigură o puternică forţă de propulsie a spermei în timpul ejaculării (Ogle şi Costoff, 1992).

Canalul epididimar are funcţie absorbtivă, dar şi funcţie secretorie. Prin funcţia absorbtivă, canalul epididimar reţine excesul de lichid din lumen, provenit din tubulii seminiferi (peste 60 mL de lichid testicular pe zi la berbec, ceea ce constituie o concentrare de câteva zeci de ori a fluidului testicular). Fluidul rămas serveşte la transportul spermatozoizilor spre canalul deferent. Datorită volumului mai mare de lichid, mişcările spermatozoizilor sunt mai rapide în *ductuli efferentes* decât în *ductus epididimis*. Printre substanţele sintetizate şi secretate de epiteliul epididimar se numără fructoza, glicerilfosforilcolina şi glicoproteine. Activitatea secretorie a celulelor epiteliale epididimare este controlată de testosteron.

Timpul necesar pentru parcurgerea canalului epididimar de către spermatozoizi este de 9–13 zile pentru speciile de fermă. Transportul spermatozoizilor de la capul la coada epididimului este datorat fluidului testicular, activităţii cililor şi contracţiei peretelui muscular epididimar. Această contracţie a musculaturii epididimare este independentă de stimularea nervoasă.

În epididim, spermatozoizii suportă procese de maturare morfologică şi biochimică.

În capul epididimului, spermatozoizii suferă schimbări morfologice tipice procesului de maturare, dar prezintă o capacitate fecundantă scăzută. Printre modificările morfologice caracteristice procesului de maturare se numără definitivarea condensării nucleare şi pierderea picăturii protoplasmatice. De asemenea, gradul lor de motilitate este totdeauna mai redus decât al celor din coada epididimului. Maturarea spermatozoizilor în capul şi corpul epididimului se realizează sub influenţa diferitelor substanţe (în special enzime) secretate de celulele epiteliului epididimar.

Spermatozoizii din coada epididimului prezintă un procent de fertilitate egal cu cel al spermatozoizilor ejaculaţi. Coada epididmului are rol în stocarea spermatozoizilor. Aici spermatozoizii îşi păstrează capacitatea fecundantă timp de câteva săptămâni. Pe durata depozitării, ei îşi epuizează substraturile energetice endogene şi devin dependenţi de fructoza exogenă. Coada epididimului stochează aproximativ 75% din totalul spermatozoizilor epididimari, menţinându-i viabili până la 45 de zile, dependent de secreţia de androgeni.

În epididim, spermatozoizii devin: 1) capabili de fecundare; 2) motili; 3) capabili de respiraţie aerobă. Toate aceste procese sunt testosteron /dihidrotestosteron dependente. Androgenii ajung la epididim transportaţi de proteina ABP (*androgen-binding protein*), independent de circulaţia sanguină.

Canalul deferent

Canalul deferent continuă canalul epididimar, este adăpostit de un fald peritoneal şi se deschide în uretră prin *colliculus seminalis*. În apropierea deschiderii sale în uretră, în canalul deferent pătrund canalele glandelor ampulare. După glandele ampulare, în canalul deferent se deschid canalele veziculelor seminale. Porţiunea scurtă a canalului deferent, situată între deschiderea veziculelor seminale şi uretră se numeşte *canal ejaculator*. Epiteliul canalului deferent este de tip stratificat sau pseudostratificat columnar ciliat sau cu stereocili. Celulele neciliate prezintă activitate secretorie redusă. În jurul epiteliului, canalul deferent prezintă fibre musculare netede.

Scanned with OKEN Scanner

Glandele sexuale accesorii

Glandele ampulare

Aceste glande se prezintă sub formă de tubuli sau cripte în peretele canalului deferent sau pot forma lobi distincți în apropierea joncțiunii cu veziculele seminale. Tubulii sunt acoperiți de o capsulă conjunctivă și țesut muscular neted. Deși au fost găsiți spermatozoizi în glandele ampulare, ele au rol minor în depozitarea acestora. Glandele ampulare secretă fructoză.

Glandele veziculare

Glandele veziculare apar ca niște evaginații ale canalului deferent, alcătuite din tubuli simpli sau ramificați, destinși cu fluid în timpul sezonului de împerechere. Aspectul vezicular este caracteristic hominidelor și ecvinelor. La rumegătoare au o structură glandulară compactă, de unde și denumirea de glande veziculare. Tubulii se pot deschide în *ductus deferens*, formând canalul ejaculator, sau se pot deschide independent în uretră. Secreția glandelor veziculare conține cantități mari de acid ascorbic, inozitol, aminoacizi, fosforilcolină și prostaglandine (la om). pH-ul secreției veziculare este alcalin datorită conținutului în bicarbonat. Secreția glandelor veziculare are rol în vehicularea spermatozoizilor, hrănirea acestora, tamponarea pH-ului spermei (ușor acid datorită produșilor de catabolism spermatic) și a celui vaginal, de asemenea ușor acid.

În amestec cu secreția prostatei sau, la unele specii, cu secreția glandelor bulbouretrale, secreția veziculară coagulează. La unele specii, coagulul formează un dop vaginal care previne refularea spermei depuse în vagin.

Glanda prostată

Prostata este amplasată la joncțiunea canalului deferent cu uretra sau răspândită de-a lungul întregii uretre prostatice și de-a lungul celei mai mari părți a uretrei membranoase. Prostata poate forma o singură masă subdivizată de septuri conjunctive sau poate forma două sau trei perechi de lobi distincți. Prostata secretă un lichid bogat în acid citric, care imprimă secreției un pH ușor acid. La om, funcția prostatei poate fi apreciată pe baza conținutului în acid citric al prostatei: 480–2 680 mg/mL de spermă (Ogle și Costoff, 1992). Un alt constituent important al secreției prostatice îl reprezintă enzimele, dintre care se remarcă fosfataza acidă, cu rol în metabolismul fosfolipidelor. Activitatea secretorie a prostatei este controlată în principal de testosteron și secundar de sistemul nervos. Intensitatea secreției poate fi constantă sau poate prezenta *peak*-uri periodice. Secreția prostatei servește ca mediu de transport pentru spermatozoizi, stimulează motilitatea acestora și îi hrănește. Fracțiunea proteică coagulantă a secreției prostatei este denumită *veziculază*. Coagularea fluidului glandelor veziculare este rezultatul unei duble reacții în care *procoagulaza* din glandele veziculare se combină cu *veziculaza* formând enzima *coagulaza*. Coagulaza se combină cu o fracție proteică prezentă în secreția glandelor veziculare, *coagulinogenul*, formând proteina coagulată.

Glandele bulbouretrale (glandele lui Cowper)

Glandele bulbouretrale sunt glande pereche amplasate pe suprafața dorsală a bulbului penian sau a penisului, parțial sau complet încorporate în mușchii bulbocavernoși. Secreția bulbouretrală este alb-lăptoasă și are în compoziția sa o proteină mucin-*like* care dă spermei o consistență vâscoasă. Nu este o mucină adevărată deoarece nu precipită prin tratare cu acid acetic. Mult timp s-a considerat că această proteină are doar rol lubrifiant, constatându-se ulterior că este de fapt o glicoproteină care reacționează neenzimatic, ionic, cu o fracție proteică a glandelor veziculare, producând un coagul la unele specii. Secreția bulbouretrală este de tip apocrin (celulele secretoare se elimină împreună cu produsul de secreție).

Glandele prepuțiale (glandele lui Tyson)

Aceste glande sunt mici, ramificate, de tip tubuloalveolar. Ele deschid în cavitatea prepuțială, la baza glandului. Sunt compuse din două tipuri de celule: a) celule scvamoase așezate într-un singur strat, care se continuă cu epiteliul ductal multistratificat, și b) celule acinare care acumulează în citoplasmă substanțe grase și granule de secreție proteică pe care le eliberează în canalul secretor în urma degenerării celulelor. Secreția holocrină a glandelor prepuțiale se numește *smegmă*. Celulele acinare nu regenerează, parenchimul glandular dispare cu vârsta și este înlocuit cu țesut conjunctiv astfel încât glanda nu scade în dimensiuni.

Scanned with OKEN Scanner

Penisul

Penisul este organul copulator sau intromitent, care serveşte la transferul spermei în tractusul genital femel. Penisul este amplasat anterior scrotumului la *Eutheria* şi posterior scrotumului la *Marsupialia*. Penisul este alcătuit în principal din trei corpi erectili: doi corpi cavernoşi (*corpora cavernosa penis*) drept şi stâng, parţial fuzionaţi, şi un corp spongios (*corpus spongiosum penis*). Proximal, corpii cavernoşi se fixează pe ischium. Fiecare corp cavernos este înconjurat de *tunica albuginea*, alcătuită în principal din fibre elastice şi colagene. Spaţiul intercavernos este subdivizat de trabecule alcătuite din fibre de colagen, fibre elastice şi celule musculare netede. Corpul spongios este străbătut de uretră şi, la cele mai multe specii, formează o expansiune distală, glandul penisului (*glans penis*). Capătul său proximal se dilată formând *bulbus penis*, prin care uretra pătrunde în penis. Structura corpului spongios este asemănătoare cu a corpilor cavernoşi dar *tunica albuginea* este mai subţire, iar trabeculele conţin mai multe fibre elastice. În timpul excitaţiei sexuale, cavităţile ţesutului cavernos se umplu cu sânge conferind penisului rigiditate (erecţie). Multe primate, carnivore şi rozătoare prezintă epiteliul glandului modificat, cu papile cornoase. La cotoi, aceste papile sunt mai dezvoltate şi transformate în structuri spiniforme. Lungimea acestor papile este corelată cu nivelul androgenilor. La liliac, câine, veveriţă şi diferite specii de *Cricetidae*, *Mustelidae* şi *Muridae*, în structura penisului se află osul penian, *os penis* sau *baculum* care măreşte rigiditatea penisului. Forma baculumului are caracter de specie, împreună cu forma glandului servind la încadrarea taxonomică. La majoritatea speciilor, glandul este adăpostit într-un fald cutanat, *prepuţul* sau *furoul*, prevăzut cu un epiteliu de tip scvamos.

SPERMATOGENEZA

Procesul de formare şi maturare a spermatozoizilor se numeşte *spermatogeneză*. Spermatogeneza începe la pubertate şi continuă până la andropauză. Spermatogeneza presupune procese de diviziune, diferenţiere şi reorganizare celulară care au ca finalitate obţinerea gameţilor masculi (spermatozoizii), în care materialul genetic este redus de la starea diploidă (2n cromozomi) la cea haploidă (n cromozomi).

Spermatozoizii se formează în tubulii seminiferi, din linia epitelială seminală, în structura căreia intră următoarele tipuri de celule: **spermatogonii**, **spermatocite primare**, **spermatocite secundare**, **spermatide** şi **spermatozoizi**. Fiecare tip de celulă constituie *stadiu evolutiv distinct* al procesului de spermatogeneză. În contact cu membrana bazală a epiteliului tubulilor seminiferi se află spermatogoniile. Celelalte celule ale liniei seminale sunt aşezate în straturi succesive spre lumenul tubului seminifer, în ordinea gradului lor evolutiv. Spermatogoniile urmează o serie de diviziuni celulare ecuaţionale (mitoze) care au ca finalitate formarea spermatocitelor. Spermatocitele urmează diviziunea reducţională (meioza) rezultând spermatidele în care conţinutul în ADN este redus la jumătate. Seria diviziunilor celulare de la spermatogonie la spermatidă constituie *spermatocitogeneza*. Spermatidele urmează o serie de transformări structurale metamorfozice, fără diviziune celulară, la sfârşitul cărora rezultă spermatozoizii. Aceste transformări metamorfozice ale spermatidelor în spermatozoizi constituie *spermiogeneza* (Hafez, 1993).

Spermatocitogeneza

Procesul de spermatocitogeneză (sau *spermiocitogeneză*) începe cu diviziunea mitotică a spermatogoniilor. Stadiul de *spermatogonie* este denumit şi stadiul mitotic al spermiocitogenezei. În acest stadiu, goniile suşe (celulele stem) se divid mitotic formând *spermatogonii* care menţin linia seminală şi *spermatogonii de tip A*, care continuă linia seminală. Spermatogoniile de tip A se divid mitotic în spermatogonii de tip *intermediar* (In) care tot prin diviziune mitotică formează spermatogoniile de *tip B*. Spermatogoniile de tip B se divid mitotic în *spermatocite primare*. Spermatocitele primare intră în diviziune meiotică.

Meioza

Diviziunea meiotică sau reducţională este un proces de diviziune celulară care constă în esenţă în două diviziuni ale nucleului cu o singură dublare a numărului de cromozomi. Diviziunea meiotică este formată din **prima diviziune de maturare** şi cea de **a doua diviziune de maturare**.

Scanned with OKEN Scanner

Prima diviziune de maturare. Această diviziune prezintă patru faze: *profaza I, metafaza I, anafaza I* şi *telofaza I*. Înaintea profazei primei diviziuni meiotice are loc replicarea ADN.

Profaza I are o durată lungă, de câteva zile. Ea este subdivizată în cinci subfaze: *leptoten, zigoten, pahiten, diploten* şi *diachineză*. În leptoten, cromozomii se prezintă sub forma unor filamente lungi. În această fază se iniţiază condensarea cromatidelor. Faza de zigoten se caracterizează prin împerecherea (sinapsa) cromozomilor omologi, fiecare pereche alcătuind un *bivalent*. În pachiten, condensarea cromomerelor se intensifică, fiecare bivalent fiind alcătuit din patru cromatide (o tetradă). În pachiten se produce fenomenul de *crossing over*. În diploten are loc separarea centromerilor cromozomilor omologi, care rămân legaţi unul de altul în unul sau mai multe puncte denumite *chiasmata* (singular, *chiasma*). În timpul diachinezei, cromomerele ating maximul de condensare. Cromozomii omologi rămân conectaţi ca bivalenţi prin intermediul a una sau două *chiasmata*. La sfârşitul diachinezei se formează fusul de diviziune, iar membrana nucleară dispare. Metafaza I este în general similară metafazei mitotice, fiind caracterizată de amplasarea cromozomilor în zona ecuatorială a fusului nuclear. Centromerii omologilor sunt aşezaţi randomizat de o parte şi de alta a zonei ecuatoriale a fusului. În anafaza I, cromozomii omologi se separă. Fiecare cromozom omolog **împreună cu replica lui** se deplasează către un pol al fusului de diviziune. În telofaza I, la fiecare pol al fusului de diviziune se află localizat câte un set haploid de cromozomi. Fusul de diviziune se dezintegrează. În funcţie de specie, fie apare membrana nucleară, fie cromozomii intră în cea de a doua diviziune de maturare după o decondensare limitată. La sfârşitul primei diviziuni de maturare, dintr-un spermatocit primar rezultă două *spermatocite secundare* cu câte n cromozomi.

A doua diviziune de maturare. La unele specii, cromozomii telofazici ai primei diviziuni de maturare trec din telofaza I direct în profaza II a celei de-a doua diviziuni de maturare fără să se mai decondenseze. La alte specii, între prima şi a doua diviziune se interpune un stadiu interchinetic. *Între cele două diviziuni, cromozomii nu se mai replică.* Profaza II este foarte scurtă, în aceasta formându-se fusul de diviziune. În metafaza II, cromozomii se localizează în zona ecuatorială a fusului de diviziune. În anafaza II centromerii (replicaţi în prima diviziune de maturare) se separă, iar cromatidele fiecărui cromozom se deplasează fiecare la câte un pol al fusului nuclear. La sfârşitul telofezei II se formează nucleii şi se divide citoplasma. Faţă de o diviziune mitotică obişnuită, cea de a doua diviziune de maturare se caracterizează prin faptul că cromatidele surori nu sunt identice datorită formării de *chiasmata* şi a fenomenului de *crossing over* din timpul profazei primei diviziuni de maturare.

La sfârşitul celei de-a doua diviziuni de maturare, din cele două spermatocite secundare rezultă în total 4 *spermatide, fiecare cu câte n cromozomi*. Rezultatul diviziunii meiotice este separarea cromozomilor X şi Y în spermatide diferite, fiecare cu câte n cromozomi. Spermatidele se ataşează celulei Sertoli. Celulele Sertoli au rolul de a asigura materialul nutritiv, hormonal şi enzimatic pentru derularea normală a procesului de metamorfoză a spermatidelor în spermatozoizi. Celulele Sertoli au şi rolul de a îndepărta excesul de citoplasmă din componenţa spermatozoizilor.

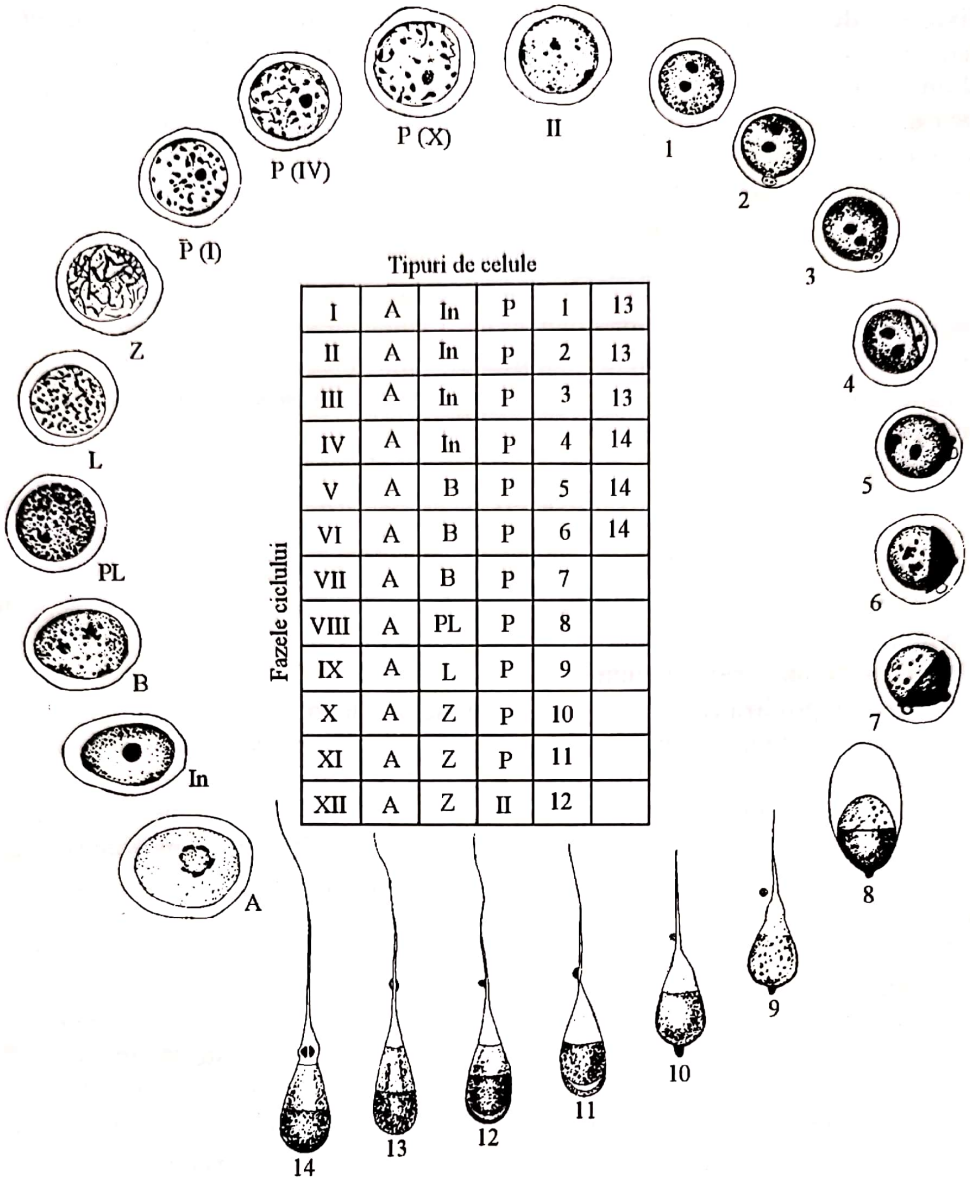
Spermiogeneza

Procesul de transformare a spermatidelor în spermatozoizi se numeşte **spermiogeneză** (sau spermiomorfogeneză). Spermiogeneza este un proces de **metamorfoză** celulară, fără diviziune. În acest proces de transformare sunt distinse patru faze: faza Golgi, faza cap, faza acrozom şi faza de maturare.

Faza Golgi. În această fază a procesului de spermiogeneză are loc formarea granulelor *proacrozomice* PAS-pozitive în aparatul Golgi, coalescenţa acestor granule într-o singură granulă *acrozomală*, aderenţa granulei acrozomale la membrana nucleară. Concomitent începe formarea componentelor cozii la polul nuclear opus celui la care a aderat granula acrozomală. Centriolul proximal se ataşează strâns la nucleu constituind baza de inserţie a cozi (fig. 11.9, stadiile 1÷3).

Faza cap. Această fază este caracterizată de întinderea granulei acrozomale la suprafaţa nucleului spermatidei, sub forma unui sac membranos dublustratificat, subţire, amplasat deasupra polului anterior al nucleului şi acoperind două treimi din suprafaţa anterioară a acestuia, aderând intim la învelişul nuclear (fig. 11.9; stadiile 4÷7). În timpul fazei cap are loc şi dezvoltarea componentelor axonemale ale cozii, formate din elementele *centriolului distal*, componente care se alungesc dincolo de periferia citoplasmei celulare. La începutul dezvoltării sale, axonema are structură asemănătoare cilului, fiind alcătuită din doi tubuli centrali înconjuraţi periferic de nouă perechi de tubuli.

Scanned with OKEN Scanner



Tipuri de celule

Fazele ciclului

I	A	In	P	1	13
II	A	In	P	2	13
III	A	In	P	3	13
IV	A	In	P	4	14
V	A	B	P	5	14
VI	A	B	P	6	14
VII	A	B	P	7	
VIII	A	PL	P	8	
IX	A	L	P	9	
X	A	Z	P	10	
XI	A	Z	P	11	
XII	A	Z	II	12	

Figura 11.9. Spermatogeneza şi fazele ciclului spermatogenezic la taur. A, In, B – spermatogonii în diferite stadii evolutive; PL – spermatocit în faza de preleptoten; L – spermatocit în leptoten; Z – spermatocit în zigoten; P – spermatocit în pahiten din stadiile I, V şi X; II, spermatocit secundar; 1–14, faze ale spermiogenezei: faza Golgi (1–3), faza cap (4–7), faza acrozom (8–12) şi faza de maturare (13–14). Tabelul central indică asocierea celulelor epiteliului seminifer în cele 12 stadii ale ciclului seminifer (după E.S.E. Hafez, *Reproduction in farm animals*, 6th edition, Lea and Febiger, 1993).

Faza acrozom. Faza acrozom a spermiogenezei este caracterizată de schimbări ale nucleului, acrozomului şi cozii spermatidei. În primul rând are loc orientarea spermatidei cu acrozomul către baza şi coada către lumenul tubului seminifer (fig. 11.9; stadiile 8÷12), ceea ce facilitează tansformările ulterioare. În nucleu are loc condensarea cromatinei în granule dense, iar forma nucleului se modifică din sferic în alungit. Acrozomul, care este strâns aderent la nucleu, se condensează şi se alungeşte urmărind modificările de formă ale nucleului. Modificările de formă ale nucleului şi acrozomului sunt induse de celulele Sertoli înconjurătoare.

Schimbările în morfologia nucleului sunt însoţite de deplasarea citoplasmei către zona caudală a nucleului unde înconjoară porţiunea proximală a cozii în curs de formare. În această citoplasmă, numeroşi microtubuli se asociază şi formează o teacă cilindrică temporară denumită *manşetă* care se proiectează posterior faţă de acrozom şi înconjoară axonema. În manşeta cilindrică, o structură citoplasmatică specială denumită *corp cromatoid* se condensează în jurul axonemei formând o structură inelară denumită *annulus*. Annulus se formează iniţial în apropierea centriolului proximal apoi migrează posterior de-a lungul cozii.

Scanned with OKEN Scanner

Mitocondriile răspândite inițial în întreaga citoplasmă a spermatidei încep să se concentreze în jurul axonemei, unde formează teaca viitoarei piese mijlocii a cozii.

Faza de maturare. În această fază are loc finalizarea procesului de spermiogeneză. Modificările de formă ale nucleului și ale acrozomului, inițiate în fazele precendente, se finalizează. În nucleu, granulele de cromatină continuă procesul de condensare formând un material omogen uniform răspândit în masa nucleară (fig. 11.9; stadiile 13÷14). În jurul axonemei se formează o teacă fibroasă și cele nouă fibre groase. Cele nouă fibre groase par a fi legate individual de cele nouă perechi de microtubuli axonemali și se inseră la piesa de legătură a gâtului spermatidei. Teaca fibroasă acoperă axonema de la gâtul spermatozoidului până la începutul piesei terminale. Annulus migrează distal față de nucleu, de-a lungul cozii, până la un punct în care delimitează piesa mijlocie de piesa principală a cozii. Mitocondriile se dispun în spirală sub forma unei teci între gâtul spermatozoidului și annulus. În ultimele stadii ale spermiogenezei, manșeta dispare, iar celulele Sertoli modelează citoplasma rămasă după elongarea spermatidelor într-un lobul sferoidal denumit *corp rezidual*. Corpul rezidual rămâne legat de spermatidă, dar este interconectat și cu alți lobuli. Formarea corpului rezidual marchează încheierea fazei de maturare, în acest moment spermatida fiind gata de a fi eliberată ca spermatozoid. Eliberarea spermatozoizilor de pe celulele Sertoli în lumenul tubului seminifer se numește *spermiație* (fig. 11.10). Maturarea deplină a spermatozoizilor va fi dobândită în epididim.

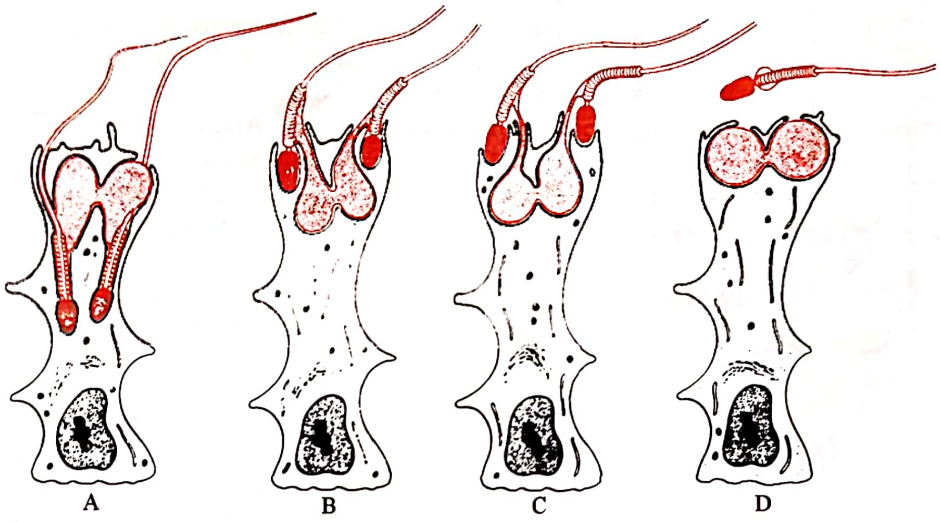


Figura 11.10. Eliberarea spermatozoizilor la mamifere (spermiația). Spermatidele alungite sunt eliberate treptat din celulele Sertoli în care mai rămâne reținut corpul rezidual. Odată separată de corpul rezidual, celula devine spermatozoid. A, B, C, D – faze succesive ale spermiației (după E.S.E. Hafez, 1993).

Ciclul spermatogenic și valul spermatogenic

Dacă toate segmentele tubulilor seminiferi ar desfășura simultan aceeași fază a spermatogenezei, eliberarea de spermatozoizi maturi s-ar realiza cu intermitențe, la intervale de timp egale cu durata întregului proces de spermatogeneză, 65 de zile la taur, de exemplu. Eliberarea de spermatozoizi maturi se realizează, însă, continuu, pe de o parte datorită *ciclului spermatogenic*, iar pe de altă parte datorită *valului spermatogenic*. Spermatogoniile A se divid la intervale de nouă zile la vier, 10 zile la berbec, 12 zile la armăsar și șobolan și 14 zile la taur. Aceste intervale constituie ciclul spermatogenic și reprezintă una din căile prin care se asigură producerea de spermatozoizi la intervale mai scurte decât durata spermatogenezei. În funcție de specie, unei spermatogonii de tip A îi sunt necesare patru până la cinci cicluri pentru a deveni spermatozoid. Ciclurile sunt inițiate succesiv pe lungimea tubulului seminifer: într-o anumită zonă a tubulului acest ciclu poate fi în faza inițială, iar în zonele adiacente să se afle în faze din ce în ce mai avansate. Această desfășurare diferențiată pe faze a ciclului seminifer pe lungimea tubului seminifer constituie valul spermatogenic. Valul spermatogenic începe la extremitatea periferică a tubulului seminifer și se deplasează către *rete testis*. La taur, valul spermatogenic are 14 faze, corespunzător celor 14 zile ale ciclului spermatogenic. Programarea fazială a zonelor adiacente ale tubulului seminifer asigură eliberarea continuă de spermatozoizi.

Scanned with OKEN Scanner

Controlul spermatogenezei

Funcționarea normală a testiculelor reclamă prezența stimulatoare a gonadotropinelor a căror secreție este controlată de hipotalamus. Hipotalamusul secretă pulsatil *gonadoliberin-releasing hormone* (GnRH) care stimulează secreția hipofizară de LH și FSH din hipofiza anterioară (fig. 11.11). LH stimulează celulele interstițiale Leydig pentru secreția de hormoni androgeni, în principal **testosteron**. Androgenii determină secreția *glandelor genitale anexe, stimulează maturarea spermatidelor* și *mențin singuri spermatogeneza*. Principala acțiune a hormonilor androgeni pare a se exercita mai mult asupra celulelor Sertoli decât asupra celulelor liniei seminale. Activitatea celulelor mioide pare a fi, de asemenea, sub controlul androgenilor.

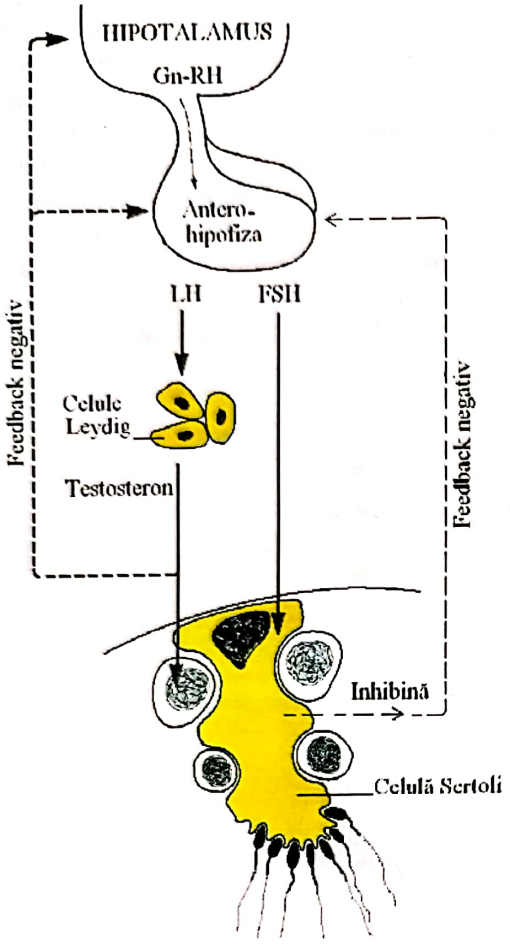


Figura 11.11. Controlul endocrin al funcției testiculare la mamifere. ABP – *androgen-binding protein* (explicații detaliate în text, prelucrare după Hafez, 1993).

FSH interacționează cu receptorii celulelor Sertoli determinând sinteza de proteină ABP (*androgen-binding protein*), conversia testosteronului la dihidrotestosteron și estrogeni, și secreția de inhibină. Proteina ABP are rol în transportul direct al testosteronului spre epididim, unde acest hormon este necesar în cantități mari (Hafez, 1993). Inhibina are efect *feedback* negativ asupra secreției de FSH, nu și asupra secreției de LH. Androgenii supresează secreția de GnRH, LH și FSH prin mecanism *feedback* negativ asupra hipotalamusului și hipofizei. Efect secundar asupra spermatogenezei exercită și alți hormoni hipofizari: PRL, GH și TSH.

MATURAREA SPERMATOZOIZILOR ÎN EPIDIDIM

Spermatozoizii trec din tubii seminiferi în epididim traversând *rete testis* și *ductuli efferentes*. Pentru a deveni competenți funcțional, ei reclamă o perioadă de rezidență în epididim. Spermatozoizii care au parcurs această perioadă de rezidență prezintă o intensificare a motilității, a capacității de supraviețuire *in vitro* și a fecundității. În epididim, spermatozoizii eliberează picătura citoplasmatică de la extremitatea distală a piesei intermediare. Are loc, de asemenea, o deshidratare parțială a acestora înainte de pierderea citoplasmei. Dacă la cele mai multe celule vii substanța uscată are o concentrație de 10–20%, la spermatozoizi acest procent este de 35–45%. Deși în epididim capacitatea de mișcare a spermatozoizilor crește, în interiorul canalului epididimar aceștia sunt imotili, fenomen datorat *presiunii parțiale scăzute a oxigenului, concentrației crescute a bicarbonatului, densității crescute a spermatozoizilor, deficienței de glucide glicolizabile, concentrației ridicate de potasiu și sodiu* ca și *prezenței unor inhibitori metabolici*. În epididim, spermatozoizii sunt acoperiți de o *peliculă polizaharidică* (factor decapacitator) rezultată din secrețiile epididimului, unul din factorii care trebuie distruși de către secrețiile tractului genital femel în vederea fecundării.

Transportul spermatozoizilor prin epididim se datorează activității contractile a peretelui epididimar. Contracțiile peretelui epididimar sunt de tip peristaltic, sunt stimulate de prostaglandine și au o frecvență de aproximativ trei per minut. Spermatozoizii sunt transportați prin epididim în aproximativ 7 zile la taur, 12 zile la vier și 16 zile la berbec. Durata acestui tranzit poate fi redusă cu 10–20% în caz de creștere a frecvenței ejaculărilor.

Coada epididimului depozitează 70% din spermatozoizii epididimari, iar canalul deferent, doar 2%. Deși mediul epididimar este favorabil, spermatozoizii nu supraviețuiesc indefinit în epididim. Spermatozoizii neejaculați sunt eliminați prin urină. Spermatozoizii neeliminați prin urină urmează un proces de îmbătrânire gradată: întâi își pierd capacitatea fecundantă, apoi motilitatea și în final se dezintegrează.

Scanned with OKEN Scanner

ORGANIZAREA FUNCȚIONALĂ A SPERMATOZOIDULUI

Funcțiile fiziologice și biochimice de bază ale spermatozoidului sunt *fecundarea* ovulului și *motilitatea*. Aceste funcții sunt îndeplinite de două componente de bază ale spermatozoidului: *capul* și *coada* (fig. 11.12).

Capul prezintă mari variații de formă, în funcție de specie. Componentele majore ale capului sunt *nucleul* și *acrozomul*. Nucleul este acoperit de *membrana nucleară*. În partea sa anterioară, nucleul este acoperit de acrozom, iar în partea posterioară, de citoplasmă. În compoziția nucleului intră în principal ADN conjugat cu proteine (histon- sau protamin-*like*). Cantitatea de ADN din nucleu este cifrată la aproximativ 3×11^{-12}g, reprezentând aproximativ 40% din masa uscată a nucleului. Nucleul se colorează intens cu coloranți bazici (datorită prezenței de acizi nucleici) și este Schiff-pozitiv (conține mucopolizaharide).

Acrozomul acoperă primele două treimi anterioare ale nucleului. El rezultă din transformarea aparatului Golgi. Rolul său este asociat cu penetrarea ovulului. Acrozomul conține factori litici dintre care mai importanți sunt: hialuronidaza, proacrosina, esteraze și hidrolaze acide. Hialuronidaza are rol în penetrarea membranei *cumulus ooforus*, iar proteazele au rol în dispersarea celulelor din *corona radiata* și în dizolvarea membranei *zona pellucida*.

Coada este un flagel lung, alcătuit din patru regiuni: *gât, piesă intermediară, piesă principală* și *piesă terminală*.

Gâtul conține centriolul de care este ancorat sistemul de filamente axiale: două filamente amplasate în zona centrală a cozii și nouă dublete de fibre subțiri amplasate circular.

Piesa mijlocie a cozii este situată între gât și piesa principală. În structura acesteia intră cele 2 + 9 perechi de filamente subțiri plus cele nouă filamente groase și dense dispuse la exterior, înconjurate de mitocondrie dispusă în spirală. Mitocondria conține sistemele de enzime oxidative pentru descompunerea ATP în vederea eliberării energiei necesare motilității spermatozoidului și inițierii glicolizei. Astfel, cea mai mare parte a activității metabolice a spermatozoidului se desfășoară în piesa mijlocie.

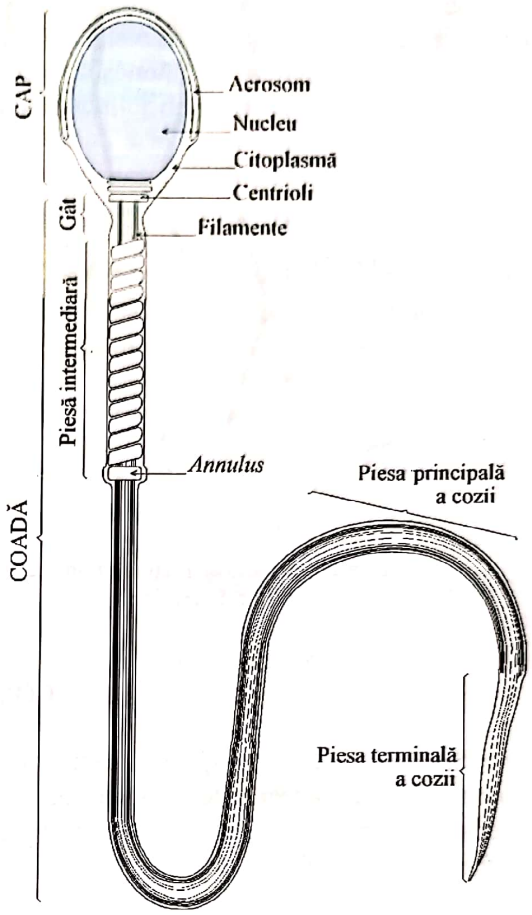


Figura 11.12. Aspectul schematic al spermatozoidului de mamifer cu prezentarea subdiviziunilor sale morfologice (original).

Piesa principală este cea mai lungă componentă a cozii, situată între piesa mijlocie și piesa terminală. Nu prezintă mitocondrie, iar sistemul fibrilar axial este înconjurat doar de plasmalemă. Piesa principală se termină brusc, la mică distanță de extremitatea distală a cozii.

Coada se termină cu *piesa terminală care conține doar dubletul central de filamente subțiri* mărginit de plasmalemă.

Lungimea totală a spermatozoidului este cuprinsă între 40 și 250 μm, în funcție de specie. La om, iepure, câine și mamifere de fermă spermatozoizii au dimensiuni asemănătoare: 55–65 μm lungime (fig. 11.13). La șoarece, șobolan și hamster lungimea spermatozoidului este de câteva ori mai mare.

MOTILITATEA SPERMATOZOIDULUI

Sperma ejaculată conține 70–90% spermatozoizi normali și 5–25% spermatozoizi anormali. Structura propulsoare a spermatozoidului este coada. Impulsurile se formează la originea fibrelor interne ale filamentului axial, în corpusculul bazal al gâtului, ce pare a coordona activitatea contractilă a fibrelor periferice. Frecvența medie a ciclurilor contractile ale spermatozoidului de taur în soluție salină la 37°C este de 9,1 cicluri contractile/sec. Motilitatea este importantă în întâlnirea spermatozoid-ovul și în propulsarea spermatozoidului în profunzimea straturilor externe ale ovulului, fiind corelată cu capacitatea fecundantă.

Scanned with OKEN Scanner

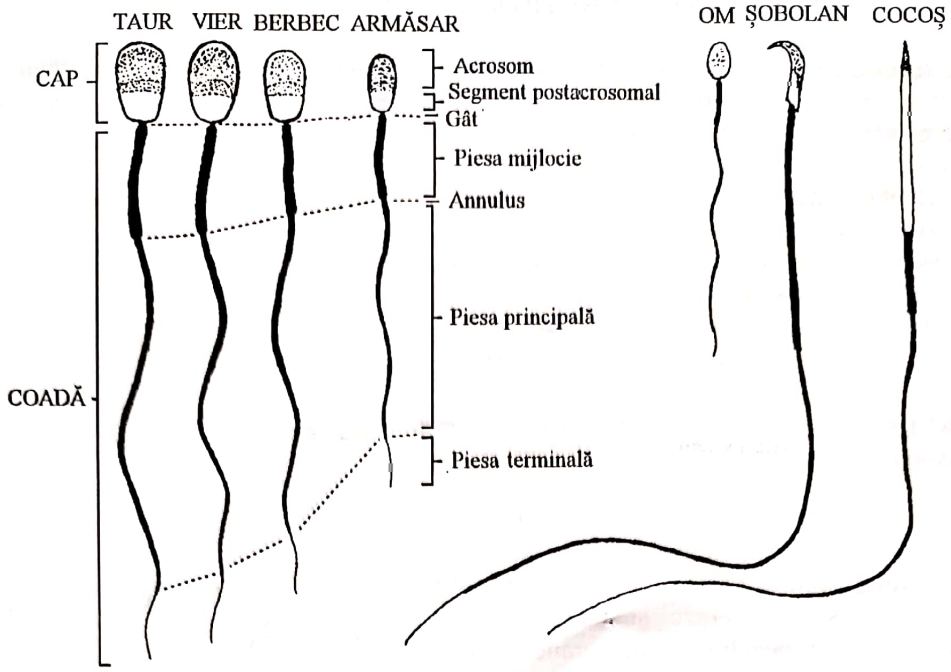


Figura 11.13. Particularităţi morfologice ale spermatoziizilor la diferite specii de animale de fermă şi la om (după E.S.E. Hafez, *Reproduction in farm animals*, 6th edition, Lea and Febiger, 1993).

COMPOZIŢIA SPERMEI

Sperma este o suspensie celulară lichidă sau semigelatinoasă ce conţine gameţii masculi (spermatozoizii) şi secreţiile glandelor accesorii ale tractului reproducător mascul. Partea lichidă a spermei este numită plasmă seminală. În tabelul 11.3 sunt prezentate principalele însuşiri şi componente ale spermei la câteva specii de fermă.

Tabelul 11.3

Proprietăţile şi compoziţia chimică a spermei la animale de fermă
(după E.S.E. Hafez, *Reproduction in farm animals*, 6th edition, Lea & Febiger, 1993)

Specificare	Taur	Berbec	Vier	Armăsar	Cocoş
Volumul ejaculatului (mL)	5 – 8	0,8 – 1,2	150 – 200	60 – 100	0,2 – 0,5
Spermatozoizi/mL (10^6)	800 – 2 000	2 000 – 3 000	200 – 300	150 – 300	3 000 – 7 000
Spermatozoizi/ejaculat (10^9)	5 – 15	1,6 – 3,6	30 – 60	5 – 15	0,6 – 3,5
Spermatozoizi motili (%)	40 – 75	60 – 80	50 – 80	40 – 75	60 – 80
Spermatozoizi morfologic normali (%)	65 – 95	80 – 95	70 – 90	60 – 90	85 – 90
Proteină (g/dL)	6,8	5,0	3,7	1,0	1,8 – 2,8
pH	6,4 – 7,8	5,9 – 7,3	7,3 – 7,8	7,2 – 7,8	7,2 – 7,6
Fructoză*	460 – 600	250	9	2	4
Sorbitol*	11 – 140	26 – 170	6 – 18	20 – 60	0 – 10
Acid citric*	620 – 806	110 – 260	173	8 – 53	Lipsă
Inozitol*	25 – 46	7 – 14	380 – 630	20 – 47	16 – 20
Gliceril fosforil colină*	100 – 500	1100 – 2 100	110 – 240	40 – 100	0 – 40
Ergotioneină*	0	0	17	40 – 110	0 – 2
Sodiu*	225 ± 13	174 ± 11	587	257	352
Potasiu*	155 ± 6	89 ± 4	197	103	61
Calciu*	40 ± 2	6 ± 2	6	26	10
Magneziu*	8 ± 0,3	6 ± 0,8	5 – 14	9	14
Clor*	174 – 320	86	260 – 430	448	147

* în mg/dL

Scanned with OKEN Scanner

Plasma seminală este produsul biologic rezultat din amestecul secreţiilor glandelor genitale anexe. Volumul şi compoziţia plasmei seminale sunt variabile cu specia. Deoarece spermatozoizii recoltaţi direct din epididim sunt capabili de fecundarea ovulului în condiţii de însămânţare artificială, rezultă că plasma seminală nu este esenţială în procesul de reproducţie.

Există mari variaţii de specie în privinţa compoziţiei şi volumului plasmei seminale, datorită contribuţiei glandelor genitale anexe, al căror volum secretor variază de la o specie la alta. *Fructoza* şi *acidul lactic* sunt principalele substraturi hrănitoare din plasma seminală, *sorbitolul*, *fosfolipidele*, *aminoacizii* şi *acizii graşi* putând fi metabolizaţi într-un grad limitat. Concentraţia ionilor de hidrogen este menţinută la o valoare a pH-ului de 7,0 prin *sisteme tampon* pe bază de bicarbonat, acid citric, proteine şi aminoacizi. Electroliţii sunt reprezentaţi în principal de *sodiu, potasiu, calciu, magneziu* şi *clor*, plasma seminală fiind izo-osmotică cu plasma sangvină. La realizarea presiunii osmotice a plasmei seminale contribuie în mare măsură şi *substanţe organice cu greutate moleculară mică.*

Diferite *lipide, polipeptie* şi *proteine* ajută la protejarea membranei spermatozoizilor împotriva efectelor diferiţilor diluanţi. O *„antiaglutinină"* menţinută în stare redusă de către acidul ascorbic previne aglutinarea spermatozoizilor în timpul diluţiei. Un *factor decapacitator polizaharidic* acoperă spermatozoidul împiedicând penetrarea ovulului până la îndepărtarea sa de către enzimele tractului genital femel. Enzimele plasmei seminale sunt reprezentate în principal de *proteaze*, *fosfataze*, *glicozidaze*, *colinesterază*, *diaminooxidază* şi *lacticdehidrogenază*. Hormonii includ *epinefrină, norepinefrină, androgeni*, *estrogeni* şi *prostaglandine*. Prostaglandinele au rol în stimularea motilităţii uterului. Printre *vitamine* se numără acidul ascorbic, inozitolul, riboflavina etc. Un compus important, *glicerilfosforilcolina* (GPC), apare în concentraţie mare în plasma seminală a multor specii. Spermatozoizii nu pot utiliza GPC direct din plasmă: în tractul reproductiv femel există însă o diesterază care poate descompune GPC cu eliberarea glicerolfosfatului ca sursă de energie. Constituenţii antimicrobieni ai plasmei sunt reprezentaţi de imunoglobuline, în principal IgA. Volumul ejaculatului şi densitatea spermatozoizilor sunt mai reduse la prima montă decât la maturitate deplină (tabelul 11.4).

Tabelul 11.4

Vârsta, greutatea şi unele însuşiri ale spermei la prima montă la unele specii de animale de fermă, animale de companie şi animale de laborator (după E.S.E. Hafez, 1993)

Specia	Începutul vieţii reproductive		Volumul ejaculatului (limite, în mL)	Concentraţia în spermatozoizi (limite, în 10^8/mL)
	Vârsta (luni)	Greutatea corporală		
Vier	5 – 8	250 kg	100 – 150	0,1 – 0,2
Taur	12 – 14	500 kg	3 – 5	0,8 – 1,2
Berbec	6 – 8	Variabilă	0,3 – 1,0	1,2 – 2,0
Armăsar	20 – 24	500 kg	50 – 100	0,1 – 1,5
Cocoş	4 – 6	Variabilă	0,1 – 0,3	50 – 90
Cotoi	9	3,5 kg	0,01 – 0,3	1,5 – 28
Câine	10 – 12	Variabilă	2 – 25	0,6 – 5,4
Cobai	3 – 5	450 g	0,4 – 0,8	0,05 – 0,2
Iepure	4 – 12	Variabilă	0,4 – 6	0,5 – 3,5

Funcţiile plasmei seminale. Plasma seminală acţionează ca *vehicul* pentru transportul spermatozoizilor din tractul genital mascul în cel femel şi *stimulează motilitatea* şi *metabolismul* spermatozoizilor sosiţi din epididim. Prin capacitatea sa tampon, plasma seminală *neutralizează pH-ul acid al mediului vaginal*, iar prin conţinutul în prostaglandine *stimulează contracţia musculaturii netede* a tractului genital femel, ceea ce ajută la transportul spermatozoizilor. Substanţele *nutritive* din plasma seminală sunt utilizate de spermatozoizi în producerea de energie.

TRANSPORTUL SPERMATOZOIZILOR ÎN TRACTUL GENITAL FEMEL: MECANISME

Spermatozoizii ejaculaţi şi depuşi în diferite puncte ale tractului genital femel trebuie să parcurgă distanţa de la locul unde au fost depuşi până la locul fecundării: treimea mijlocie a oviductului.

Scanned with OKEN Scanner

Locul depunerii spermei în tractul genital femel variază cu specia: armăsarul şi vierul depun cea mai mare cantitate de spermă în uter. La cobai, şobolan şi şoarece, numai o mică parte din spermă este depusă în uter. Însămânţarea de tip vaginal, cu formarea dopului spermatic este caracteristică berbecului, câinelui, cotoiului, iepurelui şi primatelor.

Secreţiile vaginale imobilizează spermatozoizii în 1–2 ore de la însămânţare. Acest fapt amplifică necesitatea transportului rapid al spermei din vagin în mediile mai favorabile ale tractului genital femel.

Deplasarea spermatozoizilor în tractul reproductiv femel este realizată în principal de activitatea cililor celulelor epiteliale, contracţiile musculaturii uterului, contracţiile musculaturii oviductului, (deplasare pasivă) şi secundar de propriile mişcări (deplasare activă).

Mişcările proprii ale spermatozoizilor

Prin mişcările proprii, spermatozoizii realizează o viteză de deplasare de circa 3 mm/min.

Rolul celulelor epiteliale ciliate

Spre deosebire de vagin, epiteliul cervixului, al uterului şi al oviductului este compus din celule secretoare neciliate şi celule kinociliate. În general, celulele secretoare prezintă o suprafaţă apicală acoperită cu numeroşi microvili, iar cito-plasma lor conţine numeroase granule de secreţie. Procentul celulelor kinociliate este maximal în epiteliul fimbriilor şi ampula oviductală şi minimal în uter şi cervixul uterin. Celulele ciliate prezintă kinocili care bat ritmic.

Rolul uterului şi al oviductului

Contrcaţiile musculaturii uterine şi a oviductului sunt factorii principali ai transportului pasiv al spermatozoizilor.

Deplasarea pasivă a spermatozoizilor este puternic influenţată de faza ciclului estral. Uterul prezintă maximul de activitate şi sensibilitate la stimulii neuroendocrini în perioada de *estrus*. La mamifere, deplasarea spermatozoizilor de la locul în care au fost depuşi până la locul fecundării, ampula oviductului, durează mai puţin de 15 minute. Eliberarea de oxitocină în timpul împerecherii intensifică tonusul şi contracţiile uterine. Transportul spermatozoizilor este puternic redus în perioada de *anestrus* şi cea de *diestrus* şi nul în pseudogestaţie sau sub influenţa progesteronului.

Eliberarea reflexă a oxitocinei prin stimularea zonelor reflexogene cu localizare clitoridiană şi cervixo-vulvară ca şi conţinutul spermei de la anumite specii în prostaglandină, care manifestă un puternic efect stimulator asupra fibrei musculare netede uterine, reprezintă componentele hormonale ale mecanismului de transport al spermatozoizilor în căile genitale femele.

Ascensiunea normală a spermatozoizilor poate fi împiedicată de fagocitoza uterină, pH-ul modificat, endotoxinele elaborate în urma multiplicării microorganismelor sau prin blocarea secreţiei de oxitocă consecutiv stresului (durere, frică).

În general, se consideră că mediu vaginal este ostil supravieţuirii spermatozoizilor, faţă de cervix care prin conţinutul în mucus este cel mai favorabil supravieţuirii acestora.

Pe parcursul transportului, numărul spermatozoizilor se reduce considerabil astfel încât doar câteva sute ating ampula oviductului. Principalele bariere sunt cervixul, joncţiunea uterotubară şi istmul oviductului, respectiv zonele unde are loc o reducere considerabilă a lumenului *tractului* genital.

Alţi factori cu rol în transportul spermatozoizilor

Există şi alţi factori care intervin în transportul spermatozoizilor: plasma seminală, care conţine prostaglandine ce stimulează motilitatea uterină, şi mucusul cervical, care devine foarte vâscos şi impenetrabil pentru spermatozoizi sub influenţa progesteronului. Unele linii de şoareci prezintă o fecunditate foarte scăzută datorată unor cauze genetice, materializate în incapacitatea spermatozoizilor de a traversa joncţiunea uterotubară.

CAPACITAREA SPERMATOZOIZILOR

La majoritatea speciilor de mamifere, împerecherea se produce în faza de *estrus* timpuriu, cu câteva ore înaintea ovulaţiei spontane. La speciile de iepure, pisică şi dihor ovulaţia este indusă de copulaţie. Atât în cazul ovulaţiei spontane cât şi al celei induse, spermatozoizii ajung la locul fecundării înaintea ovulului astfel că ei traversează o perioadă de rezidenţă până la întâlnirea cu ovulul. Totalitatea transformărilor suportate de spermatozoizi pe timpul rezidenţei în tractul genital femel, în scopul obţinerii capacităţii fecundante poartă denumirea de *capacitare* (fig. 11.14). Timpul necesar capacitării este cuprins între 1,5 ore la oaie şi 6 ore la iepuroaică, dar factorii care intervin în procesul de capacitare sunt insuficient cunoscuţi. Procesul de

Scanned with OKEN Scanner

capacitare începe în uter dar principala locație în care se realizează acest proces este oviductul, în special istmul. Rezultatul capacitării este creşterea şanselor spermatozoizilor de a lua contact cu ovulul şi de a penetra *zona pellucida*.

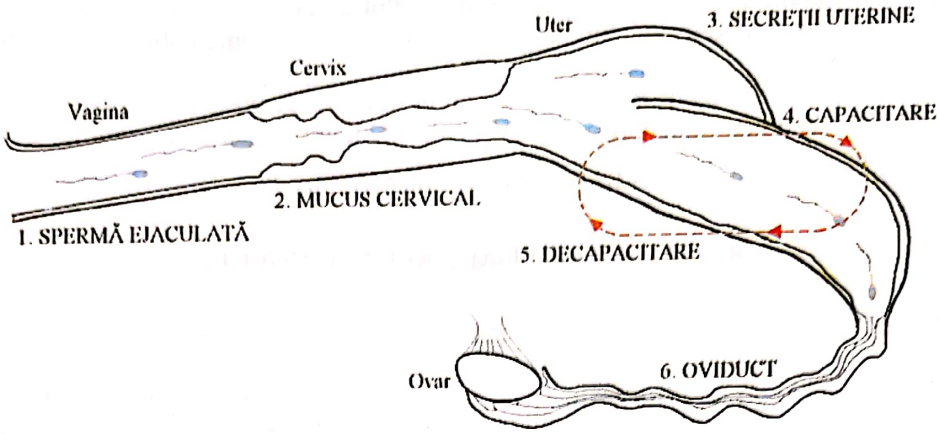


Figura 11.14. Capacitarea spermatozoizilor în tractul genital femel: 1 – Spermă ejaculată: prezintă concentrații ridicate de colesterol, glicozaminoglicani şi alți constituenți; 2 – mucus cervical: reține plasma seminală şi spermatozoizii imotili; 3 – secreții uterine: sub acțiunea predominantă a estrogenilor contribuie la înlăturarea componentelor celulare de suprafață ale spermatozoizilor; 4 – CAPACITARE: înlăturarea colesterolului, a glucozaminoglicanilor şi a altor constituenți de pe suprafața spermatozoizilor; 5 – DECAPACITARE: incubarea spermatozoizilor în plasma seminală reînlocuieşte învelişurile celulare înlăturate; 6 – oviduct: prezența calciului şi absența colesterolului şi a glucozaminoglicanilor crează mediul pentru activarea acrozomului (după E.S.E. Hafez,*Reproduction in farm animals*, 6th edition, Lea and Febiger, 1993, modificat).

Principalele transformări care au loc în perioada de capacitare constau în:

– îndepărtarea factorului decapacitator (stratul glicoproteic) de pe suprafața spermatozoizilor. Având probabil rol protector, glicoproteinele de pe suprafața spermatozoidului interferează fecundarea. Îndepărtarea acestora determină destabilizarea bistratului fosfolipidic permițând activarea acrozomului. Traversarea perioadei de capacitare previne activarea prematură a acrozomului, înainte ca spermatozoidul să întâlnească ovulul;

– reacția acrozomului, care are ca efect eliberarea unor enzime hidrolitice cu rol în penetrarea zonei *cumulus* a ovulului. Reacția (adevărată) a acrozomului[8] constă în fuziunea plasmalemei cu membrana acrozomală externă, cu formarea de numeroase vezicule conținând enzime. Una din aceste enzime este *hialuronidaza*, cu rol în hidroliza acidului hialuronic, component al matricei intercelulare a celulelor granuloase. O altă hidrolază eliberată de acrozom este *acrosina*, o enzimă proteolitică tripsin-*like* cu rol în hidroliza *zonei pellucida*. În procesul de capacitare are loc şi *intensificarea respirației, a glicolizei, activarea șuntului hexoz-monofosfatului şi a ciclului acizilor tricarboxilici*. Factorii capacitatori sunt aceiaşi la iepure, şobolan şi câine, ceea ce ilustrează universalitatea procesului. Abilitatea tractului genital femel de a realiza capacitarea spermatozoizilor este influențată hormonal: estrogenii intensifică procesul, iar progesteronul îl inhibă.

Capacitarea parțială a fost obținută *in vitro*. Totuşi existența completului de factori capacitatori este redusă numai la tractul reproductiv femel. Aceşti factori au specificitate de specie şi sunt sintetizați de epiteliul uterului şi al oviductului. Perioada necesară capacitării spermatozoizilor trebuie luată în considerare în cazul însămânțărilor artificiale.

VIABILITATEA SPERMATOZOIZILOR ÎN TRACTUL GENITAL FEMEL

Durata vieții fecundante a spermatozoizilor este cuprinsă între una şi două zile la majoritatea speciilor, mai scurtă la şoarece şi şobolan (6–12 ore), dar mai lungă la păsări (7–10 zile) şi liliac (135 zile). Factorii care influențează această durată includ proprietățile imunologice ale tractului genital femel, particularitățile anato-mice, starea fiziologică şi de sănătate, statusul endocrin al femelei, concentrația şi motilitatea

[8] A nu se confunda cu reacția „falsă" care apare în timpul îmbătrânirii sau al degenerării spermatozoizilor.

Scanned with OKEN Scanner

spermatozoizilor. După capacitare, timpul de supraviețuire a spermatozoizilor se scurtează: ei degenerează și sunt fagocitați de către leucocitele din lumenul tractului genital în câteva zile.

La păsări, spermatozoizii sunt stocați în joncțiunea uterovaginală, în care sunt asigurate condiții optime de supraviețuire. Din acest depozit, spermatozoizii sunt eliberați treptat, ceea ce explică obținerea de ouă fecundate timp de mai multe zile după împerechere. Intervalul de cinci zile între însămânțările artificiale la găină este suficient pentru obținerea unui procent de fecunditate comparabil cu cel obținut în cazul însămânțărilor naturale.

Supraviețuirea spermatozoizilor *in vitro* în secrețiile tractului genital femel este limitată la câteva ore datorită apariției unui fenomen de aglutinare (care poate fi înlăturat prin adăugarea de soluție salină 9‰ caldă sau agenți reducători).

REFLEXELE SEXUALE ALE MASCULULUI

Erecția

Creșterea turgidității și a dimensiunilor penisului constituie erecția. Aceasta este determinată de creșterea presiunii sângelui în sinusurile cavernoase ale penisului ca rezultat al creșterii aportului și scăderii drenajului sanguin. Creșterea aportului sanguin este determinată de vasodilatația parasimpatică arterială. Scăderea cantității drenate se realizează prin compresiunea venelor dorsale ale penisului determinată de contracția mușchilor ischiocavernoși. Contracția mușchilor ischiocavernoși comprimează și sângele din sinusurile cavernoase, asistând în continuare erecția. La armăsar, erecția completă a glandului se realizează abia la introducerea penisului în vagin. Aceasta determină compresiunea prepuțului cu drenarea sângelui venos către gland. La speciile cu flexură sigmoidă (taur, berbec, vier), umplerea sinusurilor cavernoase împreună cu relaxarea mușchilor retractori ai penisului determină ștergerea flexurii și îndreptarea penisului. La aceleași specii, raportul dintre țesutul conjunctiv și cel cavernos este mai mare, astfel încât erecția penisului se realizează cu o mai redusă creștere în dimensiuni. La armăsar, raportul țesut conjunctiv/țesut cavernos este mai redus, astfel că erecția se realizează cu o mai mare creștere dimensională a penisului. Presiunea sângelui în sinusurile cavernoase atinge 14 mmHg în timpul montei. Erecția este controlată de centri nervoși aparținând parasimpaticului sacral.

Saltul și intromisiunea

Saltul este asumarea poziției masculului prin care penisul este adus în apoziție cu vulva. Realizarea cu succes a saltului implică o asumarea poziționlă a femelei. Intromisiunea este actul reflex de introducere și menținere a penisului în vagin. Intromisiunea este asigurată de mișcări ritmice ale pelvisului, ajutate de contracția mușchilor abdominali. Durata intromisiunii variază cu specia, fiind mai scurtă la taur și berbec (cîteva secunde) și mai lungă la vier (cîteva minute). La câine, distenisa completă a penisului se realizează după intromisiune. Tot la câine, intromisiunea este facilitată de prezența în structura penisului a osului penian.

Emisia și ejacularea

Odată cu creșterea stimulării sexuale, excitațiile ajung la centrii nervoși lombari simpatici ai emisiei și ejaculării. Sub acțiunea simpaticului, conținutul lumenului vaselor deferente și al ampulelor este golit în uretra pelviană unde se amestecă cu fluidul glandelor sexuale anexe. Simultan, contracțiile epididimului asigură eliminarea spermatozoizilor în fluidele spermatice. Întregul proces constituie *emisia*. Amestecul de spermatozoizi și fluide spermatice constituie sperma. După emisie are loc *ejacularea*, proces constând în contracția peristaltică a uretrei simultan cu contracția sfincterului vezical intern pentru a preveni refularea spermei în vezica urinară. Contracțiile peristaltice ale uretrei transportă sperma către orificiul uretral extern, ducând la eliminarea acesteia în exterior. Transportul spermei este ajutat și de contracția mușchiului bulbospongios, care comprimă uretra. Stimulii care asigură declanșarea emisiei și a ejaculării sunt stimuli tactili ce acționează la suprafața glandului penisului.

Sperma ejaculată este depusă în apropierea orificiului vaginal al cervixului la vacă și oaie, direct în uter la suine și parțial în uter la iapă.

Scanned with OKEN Scanner

SISTEMUL REPRODUCĂTOR FEMEL

Sistemul reproducător femel este alcătuit din organe genitale interne: *ovare, oviducte, uter, vagin* şi organe genitale externe: *vestibul vaginal, clitoris* şi *vulvă*. Funcţia primară a sistemului reproducător femel este producerea de ovule (gameţi femeli), la care se adaugă rolul hormonal. La mamifere, sistemul reproducător femel asigură şi condiţiile dezvoltării produsului de concepţie, până la fătare.

ORGANIZAREA FUNCŢIONALĂ A TRACTULUI GENITAL FEMEL

Ovarul

Organ (glandă) pereche, ovarul are rol endocrin (steroidogeneză) şi rol exocrin (producerea de ovule). Forma şi dimensiunile ovarului variază cu specia şi faza ciclului estral. Ovarul (fig. 11.15) este acoperit de un epiteliu simplu, denumit (incorect) şi *epiteliul germinal*, format dintr-un singur strat de celule epiteliale cuboidale sau columnare cu numeroşi microvili. El prezintă o zonă medulară (*medulla*) şi *o zonă* corticală (*cortex*). Zona medulară este compusă din ţesut *conjunctiv fibroelastic* cu *fibre nervoase* şi *vase sanguine* care pătrund în ovar prin *hil*. Cortexul conţine în ţesutul său conjunctiv *foliculi ovarieni, corpi hemoragici, corpi galbeni* şi *corpi albicans*. Cortexul este zona în care are loc secreţia de hormoni şi producerea de ovule. Sub epiteliul germinal, ţesutul conjunctiv formează *tunica albuginea*, aranjată într-o oarecare măsură mai compact şi mai regulat decât restul cortexului. Ţesutul conjunctiv al cortexului conţine numeroase fibroblaste, fibre reticulare şi fibre de colagen, vase sanguine, vase limfatice, fibre nervoase şi fibre musculare netede.

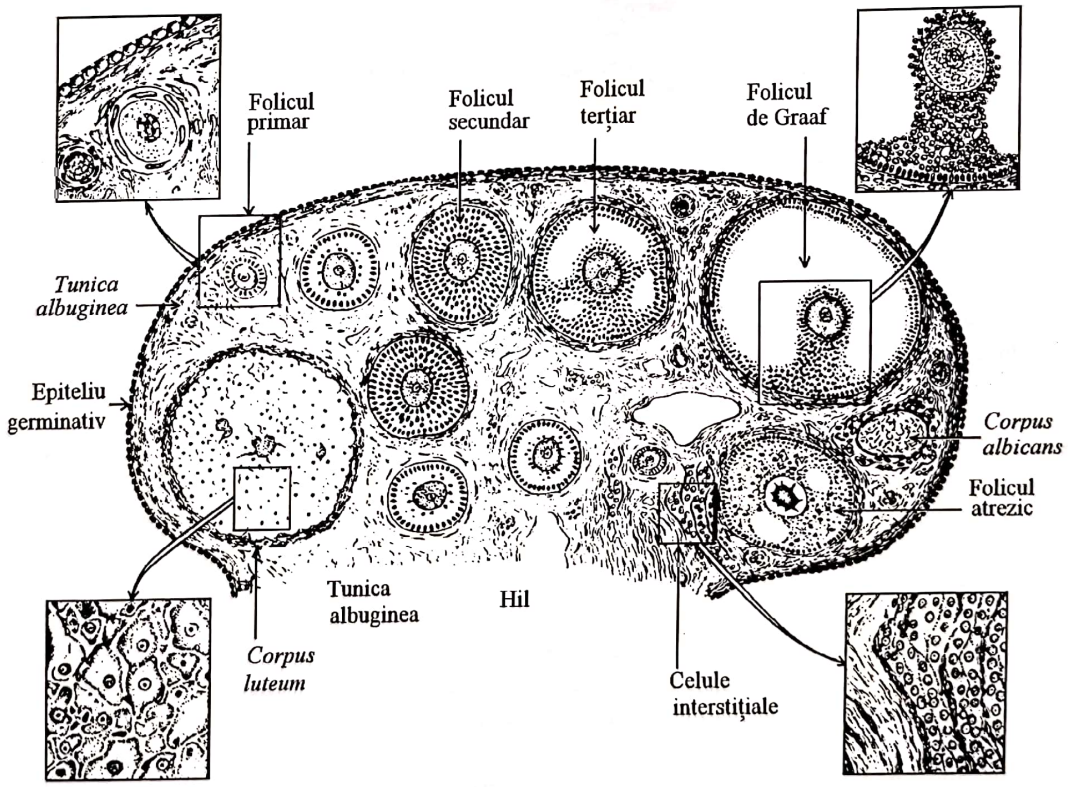


Figura 11.15. Organizarea funcţională a unui ovar de mamifer: principalele componente ale ovarului sunt foliculii ovarieni, eventual în diferite stadii de dezvoltare, şi corpul sau corpii galbeni (după E.S.E. Hafez, *Reproduction in farm animals*, 6th edition, Lea and Febiger, 1993).

Scanned with OKEN Scanner

Foliculii ovarieni

În ultima parte a vieții fetale și în viața neonatală, toate *ovogoniile* devin *foliculi primordiali.* În structura foliculului primordial intră ovocitul primar înconjurat de un singur strat de celule foliculare aplatizate, cu aspect epitelioid. Pentru a atinge maturitatea, acești foliculi trec prin mai multe stadii de dezvoltare: *foliculi primari*, *foliculi secundari*, *foliculi terțiari* și *foliculi maturi* (numiți și foliculi de Graaf, fig. 11.16).

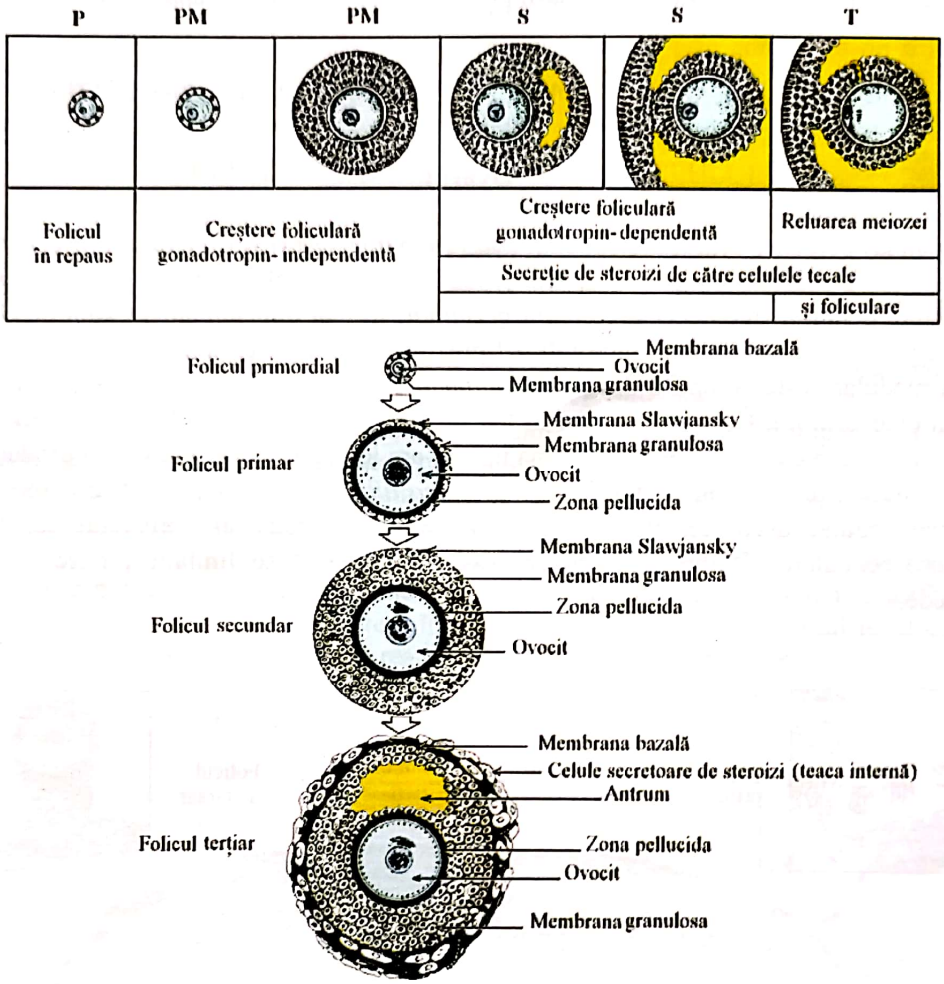


Figura 11.16. Sistematizarea pe criterii fiziologice (*sus*) și morfologice (*jos*) a foliculilor ovarieni. P – folicul primordial; PM – folicul primar; S – folicul secundar; T – folicul terțiar (după E.S.E. Hafez, *Reproduction in farm animals*, 6th edition, Lea and Febiger, 1993, redesenat și modificat).

Foliculii primari sunt alcătuiți din ovogonie mărită în diametru, înconjurată de membrana pellucida și un singur strat de celule foliculare cu aspect cuboidal. Celulele foliculare secretă *membrana propria* (membrana lui Slawjansky), o membrană bazală externă care delimitează foliculul în acest stadiu. Acești foliculi sunt agregați în „cuiburi" mari sub *tunica albuginea*. Ovulul este înconjurat de 20–60 celule foliculare. Majoritatea foliculilor primari involuează pe parcursul vieții femelei. Doar un număr mic dintre aceștia evoluează până la ovulație.

Foliculii secundari sunt alcătuiți din ovogonie înconjurată de *membrana pellucida,* secretată de celulele granuloasei, și mai multe straturi de celule foliculare. Membrana vitelină trimite microvili în *membrana pellucida.* Celulele foliculare emit prelungiri citoplasmatice care pătrund între microvilii membranei viteline cu care stabilesc contacte strânse (fig. 11.17). Între celulele granuloasei se realizează numeroase joncțiuni gap. Această formă de comunicare este importantă deoarece granuloasa nu este vascularizată. La exteriorul granuloasei, împrejurul *membranei propria* începe organizarea celor două straturi tecale.

Scanned with OKEN Scanner

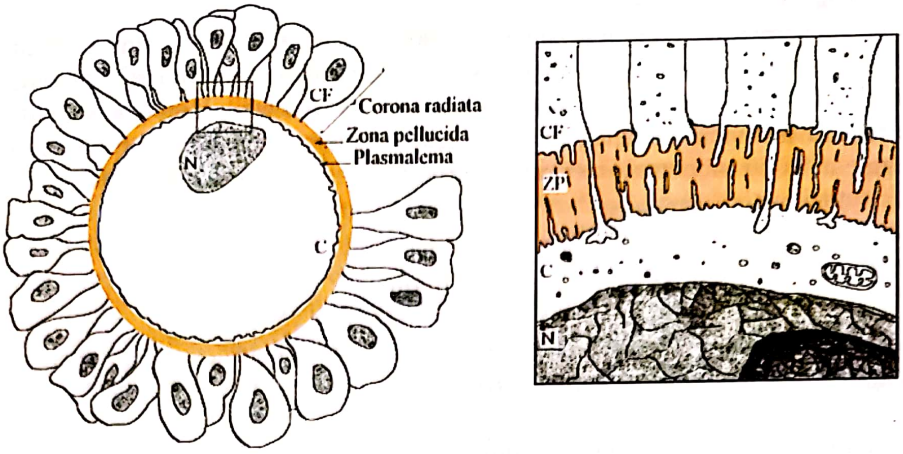


Figura 11.17. *Stânga* – structura histologică a ovulului cu reprezentarea straturilor ovulare; *dreapta* – detaliu ultramicroscopic al structurii zonei pellucida (ZP). Microvilii membranei viteline interdigitează cu procese ale celulelor foliculare (CF) ale coronei radiata. Aceste procese pătrund până în citoplasma ovulului (C) transportând substanțe nutritive și proteine materne. N – nucleul ovulului (original).

Foliculii terțiari se caracterizează prin faptul că prezintă în masa de celulele foliculare o cavitate denumită *antrum* în care proemină ovulul înconjurat de structurile sale. Antrumul este delimitat de mai multe straturi de celule foliculare care formează *membrana granulosa* și este umplut cu *lichid folicular* bogat în *hormoni estrogeni*. *Membrana granulosa* este înconjurată de *membrana bazală* (membrana propria) și de două straturi de celule stromale ce formează împreună *theca foliculi*, subdivizată în *theca interna,* vasculară, și *theca externa*, fibroasă. Ovulul are un diametru de 20–70 μm și este înconjurat de 400–600 celule foliculare ce alcătuiesc *corona radiata*. Ovulul este împins excentric în cavitatea foliculară păstrând legătura cu *membrana granulosa* prin intermediul unui grup de celule foliculare ce alcătuiesc *discul proliger*.

Folicul de Graaf (matur) prezintă dimensiuni mai mari decât foliculul terțiar, iar în jurul granuloasei prezintă bine structurate *membrana propria (membrana Slavjansky),* înconjurată la rândul său de tecile foliculare (fig. 11.18). Estrogenii sunt probabil secretați din celulele tecii interne direct în *antrum* prin traversul *membranei propria*. Ovulul foliculului de Graaf are un diametru de cca 70 μ și este înconjurat de un număr de peste 600 celule foliculare. Celulele foliculare ale coronei radiata devin columnare și se dispun radiar. Foliculii ating dimensiunile maxime cu puțin timp înainte de ovulație. Numărul foliculilor care ajung până la acest stadiu de dezvoltare într-un ciclu sexual este dependent de factori ereditari și de factori de mediu: 1–2 la primate, 4–14 la rozătoare. Ei conțin câte un singur ovul. La opos (*Ditelphys virginiana*) și sconcs dungat (*Mephitis mephitis*) au fost identificați foliculi poliovulari. Foliculul preovulator proemină la suprafața ovarului sub forma unei vezicule. Discul proliger se detașează de granuloasă, ovulul plutind liber în lichidul folicular.

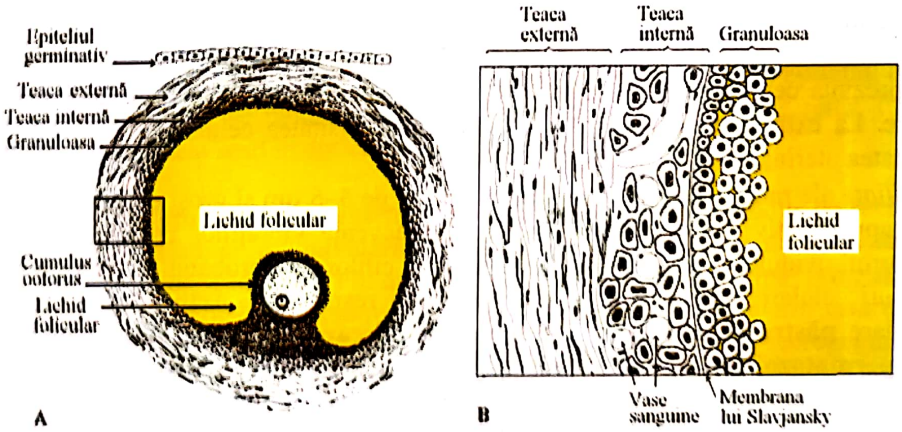


Figura 11.18. A – aspectul histologic al unui folicul de Graaf (× 100); B – detaliu privind structura histologică a zonei delimitate de dreptunghiul din A (× 400). Celulele granuloasei nu sunt irigate de capilare sanguine (după E.S.E. Hafez, *Reproduction in farm animals*, 6th edition, Lea and Febiger, 1993, redesenat și modificat).

Scanned with OKEN Scanner

Atrezia foliculilor ovarieni

La fătare, cele două ovare conțin aproximativ 60 000 – 100 000 foliculi primari, în funcție de specie[9], rasă etc. Dintre aceştia, doar un număr mic ajung în stadiul de foliculi de Graaf, cei mai mulți degenerând, pe parcursul dezvoltării, în foliculi atrezici. Numărul foliculilor atrezici vizibili pe ovar este mai mare în timpul perioadei de gestație și în timpul lactației. Degenerarea ovocitelor nematurate se face printr-un proces de hialinizare și fragmentare, cu subțierea *zonei pellucida*. Apoi ovocitele sunt fagocitate de fibrocitele ovariene și înlocuite cu țesut conjunctiv.

Oviductul

Organ muscular tubular, oviductul este subdivizat din punct de vedere anatomo-funcțional în: *infundibulum, ampulă, istm* și *joncțiune uterotubară*.

Infundibulumul

Extremitatea oviductului adiacentă ovarului prezintă o expansiune în formă de pâlnie, denumită *infundibulum*, a cărei mărime diferă cu specia și vârsta. Deschiderea infundibulumului, *ostium abdominale*, se află la convergența proceselor franjuroase denumite *fimbrii*. Fimbriile realizează un contact anatomic perfect cu suprafața ovarului. Aspectul și activitatea fimbriilor variază cu faza ciclului sexual. În *diestrus*, fimbriile sunt slab dezvoltate, mici și acoperă doar o mică parte din suprafața ovarului. În *estrus*, fimbriile devin turgescente, expansive, contractile și acoperă întregul ovar. Fimbriile conțin țesut erectil, o tramă de fibre musculare netede și vase sanguine mari, în special vene. Suprafața fimbriilor este acoperită cu un epiteliu ciliat, cilii vibrând puternic în direcția orificiului oviductal. Activitatea peristaltică puternică a oviductului nu asigură doar contactul fimbriilor cu suprafața ovarului ci creează și o presiune negativă (vacuum) care, împreună cu direcția de vibrație a cililor fimbriilor asigură preluarea ovulelor în *ostium*.

Ampula și istmul

Ampula reprezintă aproximativ jumătate din lungimea oviductului, continuându-se cu un segment scurt denumit *istm*. Ampula prezintă un lumen larg înconjurat de un perete cu un strat muscular subțire cu fibre circulare și fibre longitudinale și cu o mucoasă foarte faldurată. Faldurile au în structura lor țesut erectil. Fibrele musculare circulare sunt dispuse în benzi spiralate de diferite forme și mărimi.

Istmul prezintă un lumen îngust, o mucoasă slab faldurată, cu celule ciliate, și un strat muscular mai gros decât al ampulei. Istmul prezintă inervație adrenergică și acționează ca un sfincter la unele specii (câțea, pisică, iepuroaică și șobolancă). După Paraipan V. (1980), istmul ar avea rol în stoparea ovulelor imature și infecunde.

Joncțiunea uterotubară

Structură anatomică de legătură dintre oviduct și uter, joncțiunea uterotubară prezintă o mucoasă faldurată, faldurile putând fi rare sau numeroase, înalte sau joase, largi sau înguste, cu diferite grade de ramificare, în funcție de specie. La speciile la care sperma este depusă în uter, joncțiunea uterotubară are rol de depozit de spermatozoizi, pe care îi eliberează treptat spre oviduct.

Organizarea histofiziologică a oviductului

Peretele oviductului este alcătuit din *mucoasă*, *submucoasă*, *musculară* și *seroasă*.

Mucoasa prezintă celule epiteliale ciliate, celule neciliate și celule în formă *de* cui („*peg cells*") sau celule intercalare. La extremitatea ovariană a oviductului, densitatea celulelor ciliate este mult mai mare decât la extremitatea uterină.

Celulele ciliate ale mucoasei oviductului au cili lungi de 5–6 μm și groși de 0,2–0,3 μm și vibrează cu o frecvență de aproximativ 1 200 vibrații pe minut. Frecvența vibrațiilor crește cu 25% după ovulație facilitând transportul ovulului spre uter. Funcția primară a cililor este probabil de a păstra canalul oviductal liber de detritusuri celulare, așa cum o fac cilii mucoasei respiratorii. Activitatea lor împreună cu cea a celulelor musculare **păstrează ovulele în permanentă mișcare, aspect esențial pentru a face posibil contactul cu spermatozoizii și pentru prevenirea implantării în oviduct**. Ciliația oviductului este controlată hormonal: la primate, cilii dispar aproape complet după hipofizectomie și se dezvoltă ca răspuns la tratamentul cu estrogeni. Progesteronul antagonizează efectul estrogenilor.

[9] Un fetus de vacă cu 2 700 000 foliculi primordiali în ziua a 111-a a gestației rămâne cu doar 70 000 foliculi primordiali la fătare.

Scanned with OKEN Scanner

Celulele secretoare ale mucoasei oviductului conţin granule de secreţie ale căror mărime şi număr variază cu specia şi faza ciclului estral. Ca şi în cazul cililor, prezenţa şi numărul granulaţiilor sunt dependente de activitatea ovarului: ovariectomia determină dispariţia acestora pe toată mucoasa oviductală, cu excepţia istmului; tratamentul cu estrogeni determină reapariţia lor. Suprafaţa liberă a celulelor secretoare prezintă numeroşi microvili.

Hormonii ovarieni reglează activitatea secretorie a oviductului: cantitatea de lichid secretat este scăzută în timpul fazei luteale, creşte în *estrus*, atingând maximul la o zi după *estrus*, şi scade ulterior. Secreţiile sunt compuse predominant din mucoproteine şi mucopolizaharide. Activitatea metabolică a epiteliului oviductului este mai pronunţată în segmentul oviductal ce conţine ovule, deplasându-se pe măsura trecerii acestora spre uter.

Submucoasa prezintă fibre musculare netede şi ţesut conjunctiv.

Seroasa este alcătuită din ţesut conjunctiv acoperit de un epiteliu identic cu cel care acoperă celelalte viscere şi căptuşeşte cavitatea peritoneală.

Diametrul lumenului oviductului este în relaţie cu intensitatea contracţiilor musculaturii peretelui şi cantitatea de fluid pe care o conţine. Lumenul care conţine ovule este destins cu fluid în timp ce zonele învecinate, fără ovule, sunt mai mici în diametru şi au lumenul închis.

Funcţiile oviductului

Oviductul are rolul de a transporta simultan spermatozoizi şi ovule în direcţii opuse realizând întâlnirea acestora în vederea fecundării. Oviductul asigură condiţiile optime pentru realizarea fecundării şi a segmentaţiei. Embrionul rămâne în oviduct timp de câteva zile. Joncţiunea uterotubară controlează în oarecare măsură debitul de spermă dinspre uter spre oviduct. Fluidul secretat de oviduct constituie mediul în care are loc capacitarea spermatozoizilor, fecundarea şi dezvoltarea timpurie a zigotului.

Uterul

Uterul este organul în care are loc dezvoltarea fetusului până la fătare. Peretele uterin este alcătuit dintr-un epiteliu (*endometru*), un strat muscular intermediar (*miometru*) şi o seroasă (*perimetru*).

Endometrul este alcătuit dintr-un epiteliu care delimitează lumenul uterului şi un corion. Epiteliul este monostratificat cubic de la naştere la pubertate şi în perioada de menopauză. În fazele de proestus şi estrus ale ciclului sexual, epiteliul proliferează prin multiplicarea şi creşterea în înălţime a celulelor. Epiteliul proliferat se afundă adânc în corion formând glande. Grosimea şi vascularizaţia sa sunt influenţate de activitatea ovarului (în timpul ciclului estral) şi a placentei (în timpul gestaţiei). Corionul adăposteşte glande endometriale ramificate şi tubulare, caracteristic încolăcite, al căror număr variază cu specia dar mai ales cu faza ciclului estral. Glandele endometriale se deschid la suprafaţa endometrului, exceptând zonele caruncule la rumegătoare. În urma formării corpului galben, care secretă progesteron, epiteliul glandular devine înalt şi secretă intens, produsul de secreţie fiind antrenat spre lumenul uterin.

Schimbări endometriale ciclice

În *proestrus* şi *estrus*, endometrul proliferează sub controlul estrogenilor secretaţi de celulele foliculare (faza foliculară); vascularizaţia sa se intensifică, epiteliul devine uşor columnar, iar glandele endometriale se hipertrofiază, deşi se menţin slab ramificate. În *metestrus* şi *diestrus* timpuriu (faza luteală) structura endometrului este controlată de progesteronul corpului galben sub acţiunea căruia epiteliul devine columnar, glandele uterine se hipertrofiază, se ramifică şi se încolăcesc devenind active secretor. În *diestrus* târziu, endometrul se atrofiază, glandele scad în dimensiuni şi încetează să mai secrete.

Secreţiile uterine

Fluidul din lumenul uterului este un amestec de plasmă extravazată şi produs de secreţie al glandelor uterine. Concentraţia potasiului în fluidul uterin este de 10 ori mai mare decât în sânge în timp ce concentraţia sodiului este aproape identică. Fluidul endometrial conţine în principal proteine serice dar şi un procent redus de proteine specifice. Una dintre proteinele specifice fluidului uterin este uteroglobina (sau blastokinina), izolată şi din lichidul blastocelic de iepure. Volumul şi compoziţia secreţiei uterine se schimbă în timpul ciclului sexual. În apropierea ovulaţiei, în compoziţia fluidului tubular creşte concentraţia glicerilfosforilcolin-diesterazei ca rezultat al acţiunii estrogenilor. Această enzimă hidrolizează glicerilfosforilcolina eliberând glicerol şi fosfoglicerol pe care le disponibilizează pentru uzul spermatozoizilor. Secreţiile uterine constituie o importantă sursă de hrană a blastocistului până la implantaţie şi a embrionului, după implantaţie (nidaţie).

Scanned with OKEN Scanner

Motilitatea uterină

Contracţiile uterului variază în funcţie de fazele ciclului estral. În *diestrus*, uterul prezintă contracţii slabe, necoordonate, care pot fi generate în orice zonă a uterului şi care se propagă în toate direcţiile; în *estrus*, contracţiile devin ritmice şi se deplasează sub formă de unde având originea în extremitatea oviductală. Musculatura uterină devine liniştită după ovulaţie. În timpul gestaţiei contracţiile uterine sunt minime.

Funcţiile uterului

În timpul copulaţiei, contracţiile uterului facilitează transportul spermatozoizilor de la locul depunerii spre locul fecundării (spre oviduct). Secreţiile uterine au rolul de a asigura *capacitarea spermatozoizilor* şi *hrănirea blastocistului*. Secreţiile uterine au rol în controlul creşterii embrionului şi în controlul implantaţiei. După implantaţie, uterul participă la formarea placentei şi constituie locul de dezvoltare a fetusului. La parturiţie, uterul joacă rolul major în eliminarea fetusului. Uterul suportă enorme schimbări de dimensiuni, structură şi poziţie în scopul acomodării la creşterea produsului de concepţie.

Rolul uterului în luteoliză. Uterul are un important rol în reglarea funcţiei corpului galben. Corpul galben rămâne funcţional perioade lungi de timp după histerectomie la bovine, ovine şi suine. După histerectomie unilaterală, corpul galben adiacent cornului uterin excizat rămâne funcţional mai mult timp. S-a constatat că uterul produce $PGF_2\alpha$ cu efect luteolitic, care este transmisă corpului galben direct pe cale sanguină, determinând liza acestuia.

Cervixul şi mucusul cervical

Cervixul este un sfincter muscular care se proiectează dinspre extremitatea posterioară a uterului în vagin. Prezintă un lumen mic şi un perete gros. Peretele cervixului este alcătuit dintr-o mucoasă-submucoasă, musculară şi seroasă. Mucoasa cervixului se faldează creând pe secţiune histologică aspectul de frunză de ferigă. Cervixul nu prezintă glande multicelulare dar este echipat cu numeroase celule secretoare care produc mucusul cervical (fig. 11.19).

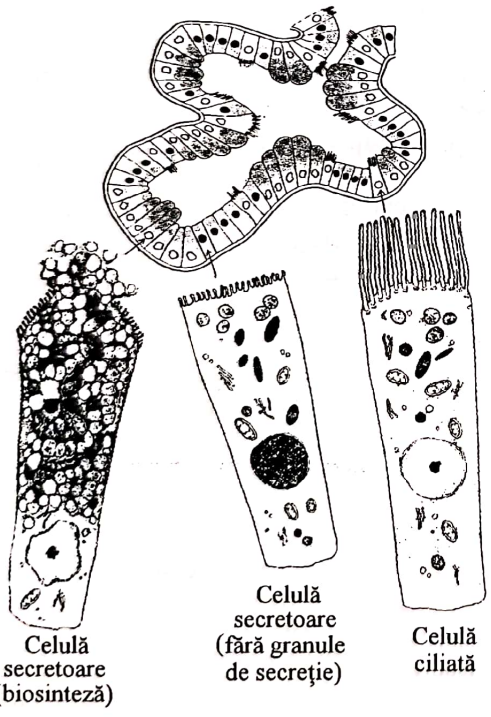


Figura 11.19. Criptă cervicală (*sus*) şi celule din structura epiteliului cervical înainte şi după eliberarea granulelor de secreţie (*stânga jos*). Celulele ciliate de tipul celei din dreapta jos ajută la eliberarea granulelor de secreţie prin activitatea cililor (după Hafez, modificat).

Mucusul cervical are în compoziţia sa glicoproteine (în special sialomucine, combinaţii ale acidului sialic cu glicoproteine cunoscute sub numele de mucoide). Printre proteinele mucusului cervical se numără, de asemenea, prealbumine, lipoproteine, albumine, β- şi γ-globuline. Printre enzimele mucusului cervical se numără glucuronidaze, amilaze, fosfolipaze, esteraze şi fosfataze. Proprietăţile mucusului cervical ca şi cantitatea în care acesta este produs sunt sub control endocrin, fapt demonstrat de schimbările în compoziţie şi cantitate care survin în timpul ciclului sexual. Mucusul cervical este mai abundent în timpul estrusului, vâscozitatea şi conţinutul în celule scăzând la ovulaţie. În *estrus*, mucusul cervical conţine mai puţin acid sialic decât în timpul gestaţiei. Spermatozoizii aderă în număr mare la mucusul cervical.

Funcţiile cervixului

Cervixul **închide** comunicarea uterului cu mediul exterior, cu excepţia perioadelor de *estrus*, când este relaxat pentru a permite trecerea spermatozoizilor spre uter.

După ejaculare, cervixul facilitează **transportul** spre lumenul uterin al spermei depuse în vagin. De asemenea, cervixul ar avea rol în selectarea spermatozoizilor viabili, prevenind transportul spermatozoizilor neviabili sau cu anomalii. La speciile la care sperma este depusă în vagin sau cervix (cazul speciilor de primate, rumegătoare şi iepuri), cervixul uterin acţionează ca un **rezervor** de spermatozoizi din care aceştia sunt eliberaţi periodic spre lumenul uterin. În

Scanned with OKEN Scanner

cazul depunerii spermei direct în uter (cazul speciilor de şobolan, şoarece şi cabaline), rolul de rezervor de spermatozoizi este preluat de joncţiunea uterotubară. Este posibil ca o parte din spermatozoizi să fie captaţi în criptele cervicale fără să mai fie eliberaţi, cervixul prevenind transportul unui număr prea mare de spermatozoizi către locul de fecundare.

pH-ul mucusului cervical, uşor alcalin, este optim pentru asigurarea **supravieţuirii** spermatozoizilor, aceştia păstrându-şi motilitatea perioade mai lungi de timp în secreţiile alcaline ale cervixului decât în mediul acid al vaginului. Mucusul cervical are rol în **capacitarea** spermatozoizilor.

În timpul gestaţiei, mucusul cervical **ocluzionează** canalul cervical şi previne pătrunderea agenţilor infecţioşi în uter. Înainte de parturiţie, mucusul cervical se lichefiază, cervixul se dilată, permiţând **trecerea fetusului** şi a membranelor sale.

Vaginul

Vaginul este organul copulator femel. Peretele vaginal este format dintr-un epiteliu, un strat muscular şi seroasă. Epiteliul este de tip stratificat squamos, lipsit de glande. Epiteliul creşte şi se descuamează în toate perioadele ciclului estral, dar la intensităţi diferite. La primate, epiteliul este mai subţire în timpul menstruaţiei, creşte progresiv în timpul fazei foliculare şi atinge grosimea maximă la ovulaţie. La rozătoare, epiteliul vaginal prezintă schimbări specifice în timpul ciclului estral, controlate de estrogeni: este cornificat şi lipsit de leucocite în timpul estrusului, după care stratul de celule cornificate dispare, epiteliul fiind invadat de leucocite. Astfel, la rozătoare, aspectul histologic al amprentei vaginale este un indicator excelent al fazei ciclului estral.

Fluidul vaginal este un transsudat plasmatic amestecat cu secreţii ale glandelor sebacee şi sudoripare vulvare şi contaminat cu mucus cervical, endometrial şi oviductal.

Deşi vaginul nu conţine glande, epiteliul vaginal este menţinut umed de către transsudatul vaginal, mucusul cervical şi secreţiile endometriale. Aceste lichide au şi rol în tamponarea pH-ului vaginal, nefavorabil supravieţuirii spermatozoizilor. Vaginul are rol de canal excretor pentru secreţiile uterine şi cervicale; el constituie, de asemenea, conduct de eliminare a fetusului la parturiţie.

PUBERTATEA

Prin pubertate se înţelege momentul atingerii capacităţii reproductive. La femele, apariţia primului ciclu estral, sau a primei menstre la primate, reprezintă cel mai adesea momentul apariţiei pubertăţii. Mai precis, momentul apariţiei pubertăţii este asociat cu momentul primei ovulaţii. Pentru toate speciile, atingerea pubertăţii implică realizarea unei greutăţi corporale minime. Nerealizarea acestei condiţii din diferite motive (furajare, microclimat sau întreţinere necorespunzătoare, de exemplu) face ca pubertatea să nu apară.

Mecanismul fiziologic al apariţiei pubertăţii a fost mai bine descris la oaie. Conceptul apariţiei pubertăţii implică intensificarea sintezei şi eliberării de GnRH hipotalamic, care la rândul său determină secreţie de gonadotropine (sub formă pulsatilă) şi iniţierea creşterii foliculului (sau foliculilor) ovarieni. Înainte de pubertate, secreţia de GnRH şi gonadotropine este inhibată printr-un mecanism *feedback* negativ de către estrogeni. La miei, hipotalamusul este foarte sensibil la acţiunea inhibitoare a estrogenilor. Maturarea hipotalamusului duce la scăderea sensibilităţii acestuia la acţiunea inhibitoare a estrogenilor. Maturarea ovarului are loc cu mult timp înaintea maturării hipotalamusului, dezvoltarea foliculului ovarian putând fi provocată prin administrarea de gonadotropine. La miei, o condiţie esenţială a instalării pubertăţii este constituită de parcurgerea unei lungi fotoperiodicităţi: după solstiţiul de vară, sensibilitatea hipotalamusului la acţiunea *feedback* negativă inhibitoare a estrogenilor scade. În condiţii experimentale, intervalul minim de la scăderea fotoperiodicităţii până la apariţia pubertăţii este de minimum 10 săptămâni. În condiţii naturale, de la solstiţiul de vară până la apariţia primei ovulaţii trec aproximativ 13 săptămâni. Elementul de bază ce acţionează asupra hipotalamusului este parcurgerea unei lungi fotoperiodicităţi, nu scăderea duratei zilei lumină. Primul eveniment endocrin al pubertăţii este apariţia unui val preovulator de gonadotropine, indus probabil de estrogenii sintetizaţi de foliculului evolutiv. Acest val determină formarea unei structuri luteale pe ovar, structură cu o durată de viaţă scurtă, de 3–4 zile. După liza acestei structuri, un alt val de gonadotropine apare, ducând la ovulaţie şi la formarea unui corp galben cu o durată normală de viaţă.

Scanned with OKEN Scanner

Începutul pubertăţii constă astfel în stabilirea unei activităţi ovariene ciclice într-o perioadă relativ scurtă, câteva săptămâni sau o lună, la miel. Această activitate ovariană ciclică poate fi normală, şi să conducă la instalarea gestaţiei chiar de la primul ciclu sau poate degenera într-un start fals, cu faze luteale limitate şi încetarea activităţii ovarului pentru câteva săptămâni sau o lună.

În general, ciclitatea ovariană începe mai târziu şi încetează mai devreme la tineret decât la adulţi. Încetarea mai devreme a activităţii ovariene se datorează unui răspuns precoce la acţiunea *feedback* negativă a estrogenilor.

Fotoperiodicitatea poate avea o influenţă inhibitoare asupra momentului apariţiei pubertăţii la pisică: puii fătaţi primăvara ating greutatea corporală pentru a intra la pubertate toamna, dar pubertatea va apărea câteva luni mai târziu, când durata zilei lumină începe să crească. Primul ciclu sexual apare la pisică la 20% din cazuri toamna, la vârsta de 30 săptămâni, iar la 80% primăvara, la vârsta de 42 săptămâni.

Iniţierea activităţii ciclice ovariene durează mai mult la primate. Dezvoltarea primului folicul de obicei nu se încheie cu ovulaţie. La macac sunt necesare aproximativ 3–6 luni de la apariţia primei menstre până la primul ciclu ovulator. La femeie, cicluri sexuale anovulatorii se pot desfăşura pe durate de până la un an, în perioada de pubertate.

Spre deosebire de mieluţe, la care pubertatea se instalează brusc, la berbecuţi pubertatea se instalează relativ gradat. Ca şi la mieluţă, instalarea pubertăţii la berbecuţ este dependentă de scăderea sensibilităţii hipotalamusului la acţiunea *feedback* inhibitoare a steroizilor sexuali, obişnuit la vârsta de 15 săptămâni. Aceasta are loc, spre deosebire de femele, în timpul verii. Durata procesului de spermatogeneză fiind însă mult mai mare decât a celui de foliculogeneză, masculii nu pot însămânţa obişnuit înaintea vârstei de 30 săptămâni, vârsta apariţiei pubertăţii femelelor. Astfel, pubertatea se instalează relativ gradat la berbecuţi comparativ cu instalarea bruscă la mioare.

Deoarece la unele specii femelele adulte eliberează două valuri de gonadotropine la începutul sezonului de montă s-a sugerat că acestea repetă pubertatea de fiecare dată când încep un nou sezon de împerechere (Cunningham, 1992).

Pubertatea apare înaintea maturităţii corporale, când viteza de creştere scade, apropiindu-se de un platou. Apariţia pubertăţii în perioada când viteza de creştere scade sugerează că maturizarea sexuală este declanşată şi de o schimbare în balanţa hormonală, probabil în raportul dintre hormonul de creştere şi cei gonadotropi.

CICLUL SEXUAL

Ciclul sexual poate fi definit ca totalitatea transformărilor morfologice şi funcţionale ale aparatului genital femel de la începutul unei perioade de estrus (călduri) până la începutul următoarei perioade de estrus (tabelul 11.5). Ciclul sexual apare la pubertate. Sunt recunoscute două tipuri de cicluri sexuale: *estral* şi *menstrual*. La animalele domestice care prezintă *estrus* (receptivitate sexuală strict delimitată în timp) este utilizat termenul de ciclu estral, iar începutul ciclului este reprezentat de începutul căldurilor. La primate, care sunt receptive sexual pe parcursul majorităţii duratei ciclului, este utilizat termenul de ciclu *menstrual*, momentul de început al ciclului fiind marcat de începutul menstruaţiei. Atât în cazul ciclului estral cât şi al celui menstrual, prima zi a ciclului este imediat după terminarea fazei luteale. Ciclurile sexuale apar la pubertate.

După mecanismul ovulaţiei, ciclurile sexuale pot fi: cu ovulaţie reflexă sau cu ovulaţie spontană (vezi mai jos). Ciclurile cu ovulaţie spontană pot fi clasificate în funcţie de răspunsul uterului la acţiunea stimulatoare a hormonilor. La unele specii de mamifere, epiteliul uterin suportă o stimulare slabă în timpul fazei de *estrus* a ciclului. Astfel de cicluri se numesc *estrale*. La primate, progesteronul stimulează puternic epiteliul uterin astfel încât schimbările bruşte în nivelele hormonale cauzează o descuamare epitelială însoţită de o hemoragie numită *menstruaţie*, iar ciclurile sexuale se numesc *menstruale*. Receptivitatea femelelor diferă în cadrul acestor două tipuri de cicluri sexuale, speciile cu ciclu estral având o perioadă de receptivitate sexuală scurtă, iar cele cu ciclu menstrual, o perioadă de receptivitate sexuală lungă.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 11.5

Durata ciclului estral, a estrusului şi momentul ovulaţiei la specii de animale de fermă şi, pentru comparaţie, la specii de animale de laborator (după E.S.E. Hafez, *Reproduction and breeding technics in laboratory animals*, 1990, şi E.S.E. Hafez, *Reproduction in farm animals*, 6th edition, 1993)

Specia	Durata ciclului estral (zile)	Durata estrusului (ore)	Momentul ovulaţiei
Oaie	16 – 17	24 – 36	
Capră	21 (şi cicluri scurte)	32 – 40	30 – 36 ore de la începutul estrusului
Scroafă	19 – 20	48 – 72	35 – 45 ore de la începutul estrusului
Vacă	21 – 22	18 – 19	10 – 11 ore după sfârşitul estrusului
Iapă	19 – 25	4 – 8 zile	1 – 2 zile înainte de sfârşitul estrusului
Căţea	6 luni	7 – 13 zile	La începutul estrusului
Pisică	14 (?)	3 – 6 zile (dependent de montă)	24 – 36 ore de la copulaţie
Cobăiţă	16 – 19	6 – 15	10 ore de la debutul căldurilor
Hamser	4	12	6 – 10 ore de la debutul estrusului
Şoaricioaică	4 – 5	9 – 12	2 – 3 ore de la debutul căldurilor
Şobolancă	4 – 5	9 – 12	8 – 10 ore de la debutul căldurilor
Iepuroaică	?	Continuu, dependent de montă	10 ore de la montă

Ciclurile estrale se derulează cu frecvenţe diferite pe parcursul anului, derularea fiind continuă sau discontinuă, dependentă de un anumit sezon. În funcţie de frecvenţa derulării ciclurilor estrale pe parcursul unui an, speciile de mamifere pot fi **monoestrice** (cu un singur ciclu estral pe an) sau **poliestrice** (cu mai multe cicluri estrale pe an). Între speciile poliestrice se disting specii *diestrice* (cu două cicluri estrale pe an (căţeaua), poliestrice *sezoniere* (iapa, oaia, capra, pisica) şi *poliestrice permanente* (vaca, scroafa). Multe specii considerate reproducătoare sezoniere, crescute în condiţii de laborator prezintă cicluri sexuale regulate tot anul. Şobolanul şi şoarecele sunt specii poliestrice în condiţii de laborator.

Ciclul ovarian

Prin ciclu ovarian se înţelege totalitatea transformărilor morfologice şi funcţionale ce se desfăşoară pe ovar în intervalul dintre două ovulaţii succesive. Ciclul ovarian este alcătuit din două faze: o *fază foliculară* şi o *fază luteală*. Faza foliculară se caracterizează prin dezvoltarea pe ovar a foliculului sau foliculilor ovarieni, iar faza luteală se caracterizează prin dezvoltarea şi funcţionarea corpului sau corpilor galbeni. Între cele două faze ale ciclului se derulează ovulaţia. Durata ciclului diferă în funcţie de specie, rasă, individ. Caracteristicile ciculului sexual sunt prezentate în tabelul 11.5.

Există diferenţe importante între specii privitoare la relaţiile dintre cele două faze. La primate de talie mare, cele două faze sunt complet separate, având loc doar o creştere nesemnificativă a foliculilor ovarieni ai noului ciclu până la iniţierea luteolizei. La mamiferele de fermă, foliculii antrali sunt prezenţi deja la începutul fazei luteolitice. Aceasta împreună cu durata de viaţă a corpului galben de circa 14 zile duc la o scurtare a ciclului sexual la mamiferele de fermă (17–21 zile) comparativ cu primatele (circa 28 zile). Durata luteolizei este mai scurtă la mamiferele de fermă (5–10 zile) decât la primate (12–13 zile). Durata creşterii şi dezvoltării foliculilor ovarieni nu diferă însă în mod deosebit: 10 zile la speciile de fermă faţă de 12–13 zile la primate.

La speciile cu ciclu estral, momentul apariţiei căldurilor (estrusul) este considerat momentul începerii ciclului ovarian. La speciile cu ciclu menstrual, momentul apariţiei menstrei este considerat momentul de start al ciclului. În ambele situaţii, prima zi a ciclului începe curând după terminarea fazei luteale.

Ciclul estral

Ciclul estral este subdivizat clasic în patru faze: *proestrus, estrus, metestrus* şi *diestrus*. La unele specii diestrusul se prelungeşte cu o perioadă mai lungă de inactivitate sexuală denumită *anestrus*. Subdivizarea ciclului estral în cele patru faze este caracteristică rozătoarelor de laborator, la care este posibil diagnosticul

Scanned with OKEN Scanner

diferențial al fiecărei faze, pe bază de examen citovaginal. Subdivizarea clasică nu poate fi aplicată *per se* la toate speciile. La speciile de fermă, descrierea fazelor ciclului estral implică descrierea activității comportamentale și a celei gonadale. După manifestările comportamentale, la unele specii ciclul estral este subdivizat într-o perioadă de receptivitate sexuală (*estrus*) și o perioadă fără receptivitate sexuală (*diestrus*). În acest caz, diestrusul include și fazele de metestrus și proestrus. La speciile la care prezența corpului galben poate fi decelată (la vacă, prin palpație transrectală), ciclului estral i se descriu o *fază foliculară* (*proestrus, estrus*) și o *fază luteală* (*metestrus, diestrus*). La iapă, la care examenul transrectal este relativ dificil, categorisirea fazelor se face pe baza manifestărilor comportamentale, în estrus și diestrus (fig. 11.20).

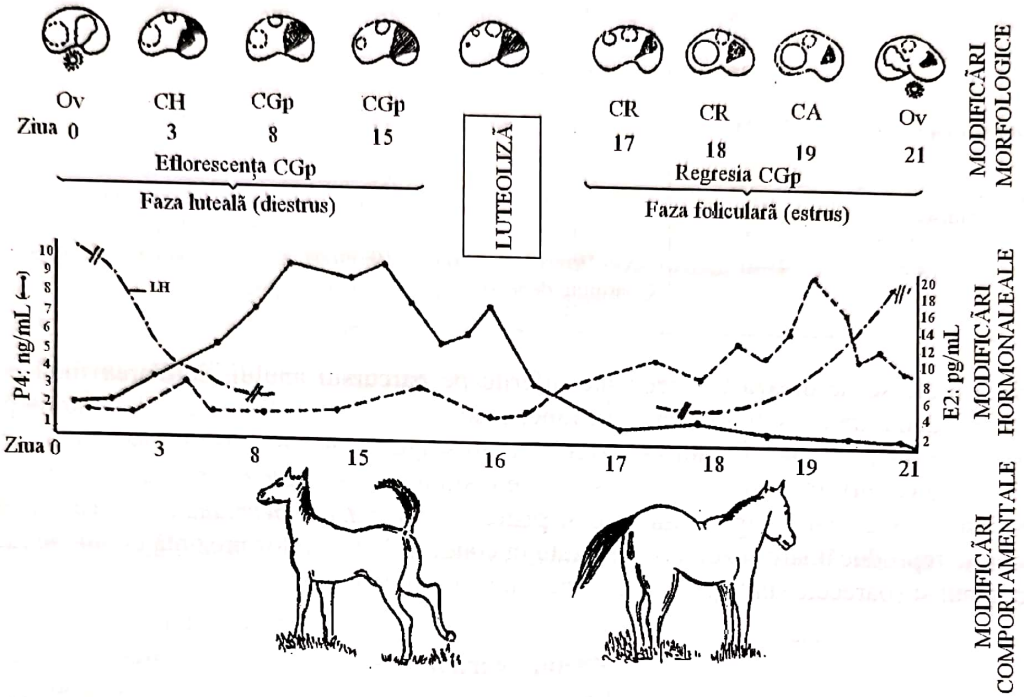


Figura 11. 20. Modificările specifice ciclului ovulator la iapă: Ov – ovulație; CH – corpus *hæmorragicum*; CGp – corp galben progestativ; CA – corpus albicans (după Gh. Georgescu, E. Petrache, V. Paraipan, V. Urzică, L. Blaga – *Tehnologia creșterii cabalinelor*, Editura Ceres, București, 1990).

Aceeași clasificare pe baza manifestărilor comportamentale se practică și la cățea, pisică, oaie, capră, scroafă precum și la speciile de laborator la care nu este posibilă decelarea celorlalte faze ale ciclului.

Faza de proestrus

În această fază are loc intensificarea progresivă a secreției hipotalamice pulsatile de GnRH. Gn-RH intensifică la rândul său secreția hipofizară de FSH. Sub influența FSH, pe ovar se dezvoltă unul sau mai mulți foliculi ovarieni. Celulele tecii interne a foliculilor ovarieni împreună cu celulele granuloasei secretă cantități crescânde de hormoni estrogeni.

Conform rezultatelor experimentale *in vitro*, celulele tecii interne sintetizează testosteron, iar celulele granuloasei convertesc acest testosteron la estradiol ca rezultat al unei intense activități a *aromatazei*. Hormonii estrogeni acționează asupra întregului tract genital: determină proliferarea și stimularea activității celulelor epiteliale și a celulelor secretoare, hipertrofia celulelor musculare din structura oviductului, proliferarea epiteliului, a vaselor sangvine și a celulelor musculare ale uterului, proliferarea și stimularea celulelor mucoase ale epiteliului cervical, creșterea numărului straturilor celulare ale epiteliului vaginal (fig. 11.21). Amprenta de mucoasă vaginală colorată May Grünwald-Giemsa prezintă celule epiteliale nucleate, cu raport nucleocitoplasmatic mic și cu citoplasma bazofilă (testul Allen-Doisy). Spre sfârșitul fazei, femela devine receptivă sexual, acceptând masculul pentru montă.

Faza de estrus (călduri)

Estrusul se caracterizează prin secreție maximă de FSH și intensificarea secreției de LH. Pe ovar, foliculii ovarieni ating maximul de dezvoltare, devenind foliculi maturi. Secreția de hormoni estrogeni este maximă. La majoritatea speciilor cu ovulație spontană, în faza de *estrus* are loc *ovulația* (eliberarea din foliculii maturi a ovulelor apte pentru fecundare). Proliferarea epitelială uterină devine maximă, formându-se

Scanned with OKEN Scanner

dantela uterină. Proliferarea vaselor sangvine şi hiperemia uterină sunt maxime. Coarnele uterine sunt erectile la palpare. Canalul cervical este deschis şi secretă mucus în cantitate mare. Epiteliul vaginal prezintă maximul de straturi celulare epiteliale, iar pe amprenta de mucoasă vaginală se identifică numai celule epiteliale anucleate, mari, cu citoplasma oxifilă. În această fază, femela acceptă masculul pentru montă.

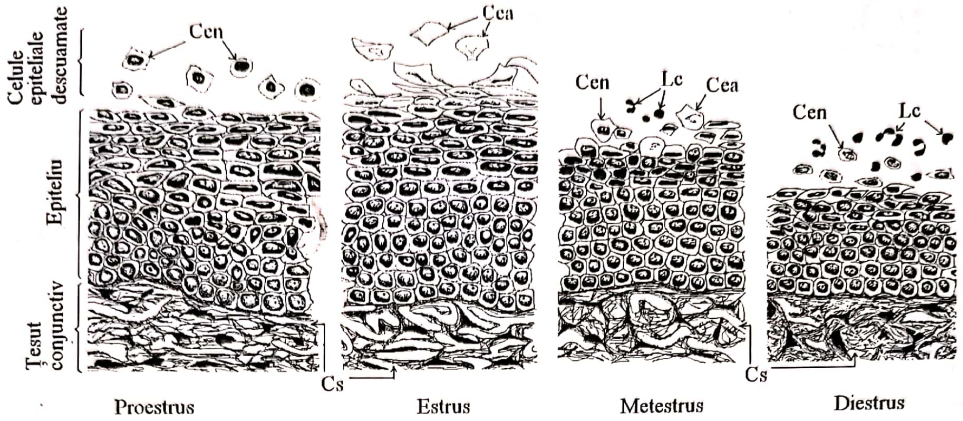


Figura 21. Modificările de structură ale epiteliului vaginal şi ale citologiei amprentei de mucoasă vaginală la şoarece pe parcursul fazelor ciclului sexual. Grosimea epiteliului vaginal este maximă în estrus şi minimă în diestrus. De asemenea, densitatea capilarelor deschise este maximă în estrus şi minimă în diestrus. Citologia amprentei de mucoasă vaginală prezintă variaţii specifice cu faza ciclului estral: în estrus, aceasta este reprezentată de celule epiteliale anucleate: Cen – celule epiteliale nucleate; Cea – celule epiteliale anucleate; Lc – leucocite; Cs – capilare sanguine (original).

Faza de metestrus

Metestrus-ul se caracterizează prin formarea pe ovar a *corpului galben* (*corpus luteum*) sau a corpilor galbeni, dacă au fost eliberate mai multe ovule, sub controlul LH, cu excepţia rozătoarelor la care formarea corpului galben este controlată de prolactină (*hormonul luteotrop*). Începe şi se intensifică secreţia de progesteron a corpului galben. Glandele uterine secretă sub influenţa progesteronului. Către sfârşitul fazei, congestia uterină scade, cervixul uterin se închide, secreţia de mucus încetează. Amprenta de mucoasă vaginală prezintă celule epiteliale anucleate, oxifile în amestec cu celule epiteliale nucleate bazofile sau amfofile şi leucocite. Pe măsura derulării metestrusului, receptivitatea sexuală a femelei scade până la dispariţie.

Faza de diestrus

Diestrusul se caracterizează prin regresia corpului galben ciclic. În uter, cervix şi vagin, modificările ciclice din faza anterioară diminuează până la dispariţie. Pe amprenta de mucoasă vaginală sunt prezente celule epiteliale bazofile mici, nucleate şi leucocite. Femela nu este receptivă sexual.

Ciclul menstrual

Ciclul menstrual este similar ciclului estral, de care se deosebeşte prin:

1) absenţa unei delimitări a perioadei de estrus, receptivitatea sexuală fiind prelungită pe o lungă perioadă de timp,

2) descuamarea ciclică a endometrului însoţită de *hemoragie (menstră)*. Ciclul menstrual este subdivizat în patru faze: faza *regenerativă*, faza *proliferativă* (sau *foliculară*), faza *secretorie* (*luteală*) şi faza *menstruală* (fig. 11.22).

În *faza proliferativă*, uterul suportă influenţa hormonilor estrogeni. La începutul ciclului menstrual, peretele uterin este subţire datorită descuamării epiteliale. În grosimea uterului se dezvoltă arterele spiralate. Concentraţiile sangvine ale progesteronului şi LH sunt scăzute în timp ce concentraţia FSH creşte. Sub influenţa FSH cresc şi se maturează foliculi ovarieni. La sfârşitul fazei proliferative are loc ovulaţia. Momentul ovulaţiei nu poate fi detectat cu precizie. Un indicator al ovulaţiei ar fi modificarea temperaturii corporale. Această modificare poate fi datorată schimbărilor hormonale şi nu este utilizată obişnuit ca mijloc de diagnostic al momentului ovulaţiei. În momentul ovulaţiei, concentraţia de LH creşte rapid rămânând ridicată pe toată perioada progesteronică.

Scanned with OKEN Scanner

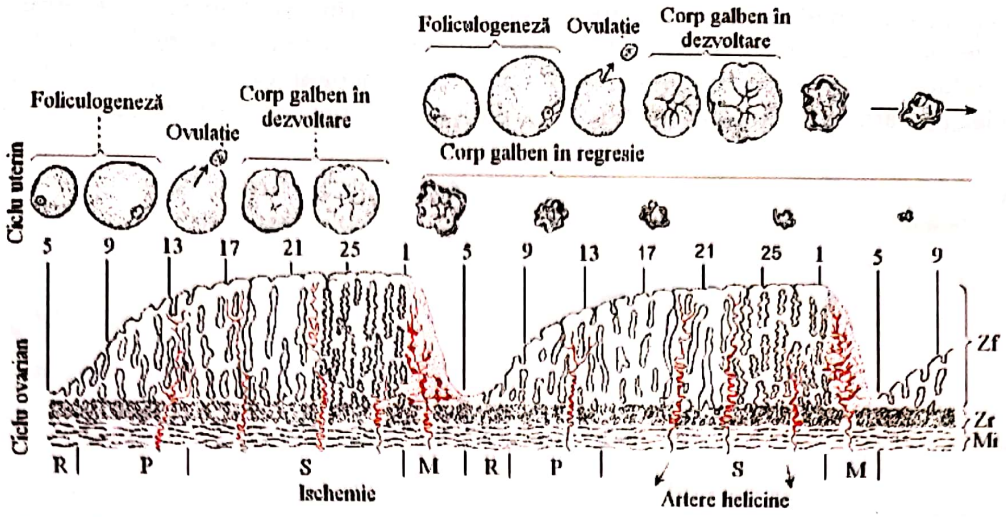


Figura 11.22. Reprezentarea schematică a modificărilor ciclice ale mucoasei uterine şi ale ovarului în cursul ciclului sexual la femeie (în medie 28 zile): R – regenerarea mucoasei uterine; P – faza de proliferare sub influenţa estrogenilor; S – faza de secreţie sub influenţa progesteronului; M – menstruaţie, Zf / zonă funcţională; Zr – zonă reziduală; Mi – miometru (după E. Kolb,*Physiologie des animaux domestiques*, Vigot Frères Ed., Paris, 1974).

Faza secretorie este caracterizată de activarea secreţiei glandelor uterine sub controlul progesteronului. Progesteronul este răspunzător de transformarea epiteliului uterin într-un ţesut care asigură implantaţia şi hrănirea ovulului fecundat. Stroma conjunctivă devine puternic vascularizată, edemaţiată şi conţine numeroase glande uterine spiralate. Secreţia endometrială implică acţiunea conjugată a estrogenilor şi progesteronului.

În *faza menstruală,* dacă implantaţia nu se produce, endometrul degenerează, se erodează şi se descuamează, eliminându-se împreună cu ovulul şi cauzând o hemoragie minoră (*menstră*) în zona respectivă.

În faza *regenerativă* se produce reepitelizarea mucoasei uterine erodate.

Relaţiile hormonale implicate în ciclul menstrual sunt similare celor din ciclul estral (fig. 11.23). La speciile cu ciclu menstrual, receptivitatea sexuală este aproximativ uniform repartizată pe durata ciclului, iar ovulaţia se derulează fără semne clinice marcante. Durata ciclului menstrual variază de la 12 zile la 37 zile, în funcţie de specia de primate.

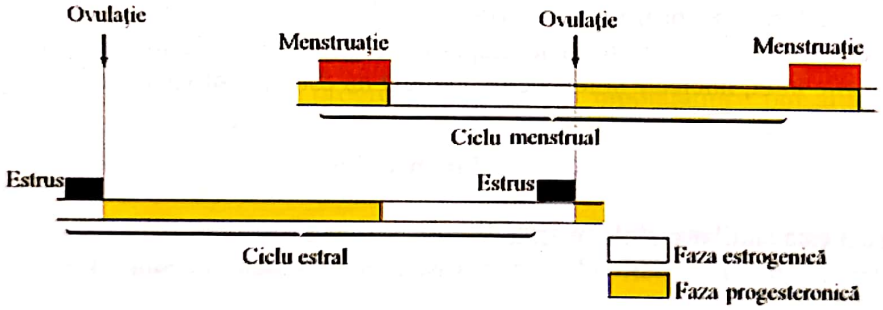


Figura 11.23. Schemă comparativă cu prezentarea unor diferenţe şi asemănări între ciclul estral al mamiferelor de fermă şi ciclul menstrual la femeie (original).

Absenţa ciclurilor menstruale se numeşte **amenoree** şi poate fi *primară* când ciclul menstrual nu s-a derulat niciodată sau *secundară*, când ciclul menstrual încetează să se mai desfăşoare dintr-un motiv sau altul.

OVOGENEZA

Procesul de formare a gameţilor femeli constituie ovogeneza. Acest proces cuprinde următoarele faze: proliferarea ovogoniilor, creşterea ovocitelor şi maturarea ovocitelor (fig. 11.24).

Scanned with OKEN Scanner

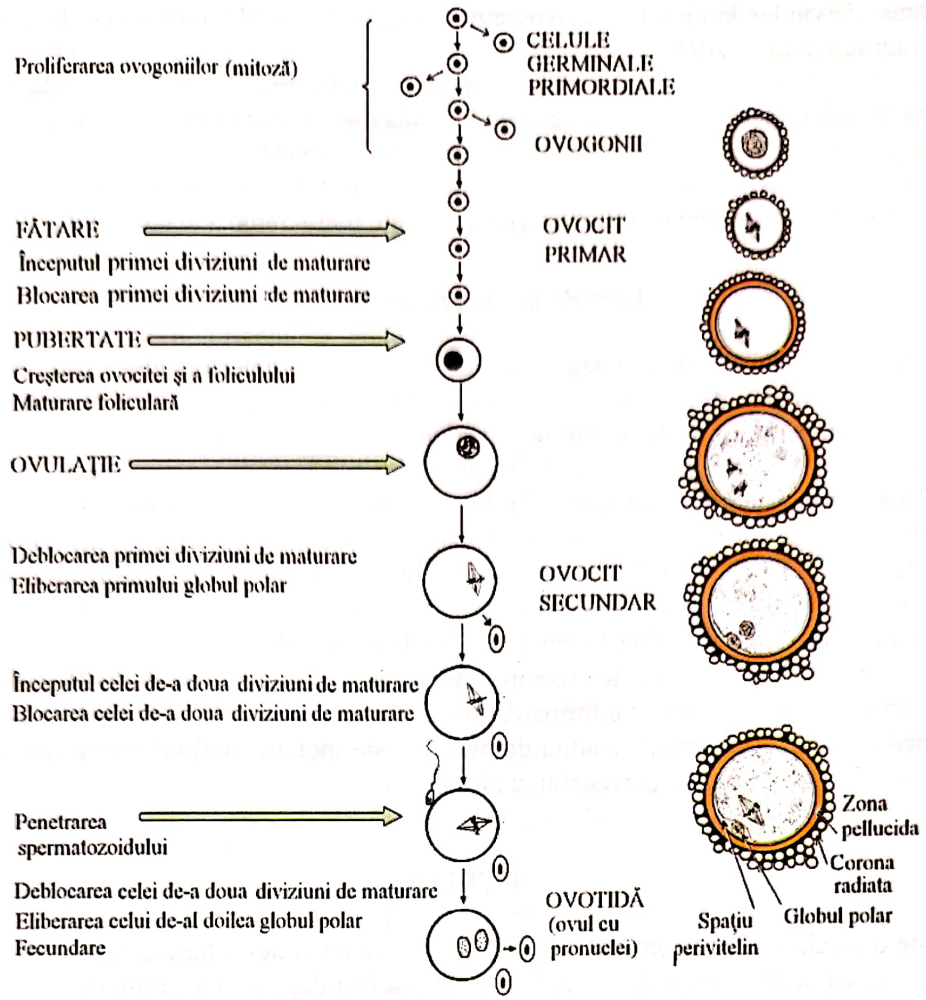


Figura 11.24. Schema derulării ovogenezei. La majoritatea mamiferelor, proliferarea ovogoniilor se încheie fătare; la iepure, nutrie, nurcă şi hamster, acest proces se încheie înainte de fătare. Deblocarea primei diviziuni de maturare se realizează la majoritatea mamiferelor la ovulaţie, excepţie făcând câinele şi vulpea, la care acest proces se deblochează la fecundare (după T.G. Baker, *Oogenesis and ovulation*. În *Reproduction in mamals*, redesenat şi modificat).

Faza de proliferare a ovogoniilor

Celulele precursoare ale gameţilor femeli se numesc **gonocite**. Ele se formează în afara ovarului, din endodermul embrionar, de la care migrează populând ovarul embrionar unde se diferenţiază în **ovogonii**. Proliferarea ovogoniilor şi formarea ovocitelor primare se încheie înainte sau imediat după fătare. La majoritatea speciilor, la fătare este încheiată formarea de ovogonii (mai precis **ovocite primare**), ovocitogeneza *de novo* lipsind, în general, în viaţa postnatală. În perioada perinatală ovogoniile încep prima diviziune de maturare. Semnalul pentru declanşarea diviziunii meiotice este dat de ovar a cărui *rete ovarii* secretă *factorul iniţiator al meiozei*. Procesul este curând întrerupt în profaza primei diviziuni de maturare (stadiul de pahiten sau diploten) prin intervenţia *factorului inhibitor al meiozei* secretat de celulele foliculare. Ovocitele primare rămân astfel blocate în profaza I a meiozei până la declanşarea creşterii foliculilor ovarieni, un interval de timp care se poate prelungi până la vârsta 50 de ani, la om. Gonadotropinele inhibă sinteza de către granuloasă a factorului inhibitor al meiozei.

Faza de creştere a ovocitelor

La pubertate, cu fiecare ciclu sexual, un număr de ovocite încep să crească, această creştere caracterizându-se prin:

Scanned with OKEN Scanner

– acumularea de vitelus în citoplasma ovogoniilor, proces însoţit de o activitate de sinteză intensă, cu formarea unor cantităţi mari de ARN;

– dezvoltarea *zonei pellucida*: amplasată la interiorul granuloasei, în imediata vecinătate a plasmalemei ovocitei, *zona pellucida* este secretată tot de celulele foliculare ale granuloasei;

– proliferarea mitotică a epiteliului folicular şi a ţesutului adiacent.

Iniţial, ovocitele şi foliculul ovarian cresc exploziv. Ulterior, după formarea *antrumului folicular*, creşterea ovulului stagnează în timp ce foliculul ovarian creşte foarte rapid sub control hipofizar.

Faza de maturare a ovocitelor

Meioza blocată în stadiul I de profază se deblochează în ovocitele foliculilor care încep dezvoltarea. La sfârşitul primei diviziuni de maturare (meiotice), din ovocitul primar rezultă două celule, fiecare conţinând câte n cromozomi. Spre deosebire de diviziunea meiotică din procesul de spermatogeneză, cele două celule fiice nu sunt identice: una din ele conţine aproape toată citoplasma şi este denumită **ovocit secundar**, cealaltă celulă este mult mai redusă în dimensiuni şi este denumită **primul globul polar**. Prima diviziune de maturare se definitivează cu puţin timp înainte de ovulaţie. La căţea şi vulpe, prima diviziune de maturare se încheie la câteva zile de la ovulaţie, fiind condiţionată de penetrarea spermatozoidului.

Ovocitul secundar intră în cea de *a doua diviziune de maturare*. Ajunsă în metafaza celei de-a doua diviziuni de maturare, meioza se blochează din nou. Cea de-a doua diviziune de maturare se deblochează la fecundaţie, condiţionată fiind la majoritatea speciilor de penetrarea spermatozoidului. Rezultatul definitivării celei de-a doua diviziuni de maturare este formarea **ovotidei** (cu *n* cromozomi) şi a celui de-**al doilea globul polar** (de asemenea, cu *n* cromozomi). Stadiul de ovotidă este ipotetic, nefiind identificat ca atare. Cei doi globuli polari sunt eliberaţi în spaţiul perivitelin, unde degenerează.

OVULUL

Ovulul este o celulă înalt diferenţiată, capabilă de fecundare şi dezvoltare embrionară normală. Ovulul de mamifer a fost descoperit de către de Graaf în 1672 şi a fost descris mai târziu de către Cruickshank în 1797 şi von Baer în 1827.

Organizarea funcţională a ovulului

Ovulul de mamifer este alcătuit din:

– *corona radiata*

– membranele ovulare

– *vitelus* (fig. 11.17).

Corona radiata. Ovulul este acoperit de un număr variabil de straturi celulare foliculare care formează *corona radiata* şi de o matrice fluidă. Corona radiata şi matricea fluidă acoperitoare formează împreună *cumulus ooforus*. *Corona radiata* persistă numai câteva ore după ovulaţie. Celulele sale prezintă prelungiri protoplasmatice care interdigitează cu proiecţii subţiri (microvili) ale membranei celulare. Aceste prelungiri sunt retrase din *zona pellucida* curând după ovulaţie. *In vitro*, prin conţinutul său în enzime proteolitice, lichidul oviductal determină denudarea ovulului prin retragerea prelungirilor celulelor foliculare din *membrana pellucida*. Celulele foliculare astfel eliberate vor fi fagocitate.

Membranele ovulare. Ovulul prezintă două membrane: membrana vitelină şi *zona pellucida*. Membrana vitelină are structură asemănătoare cu a plasmalemei celulelor somatice. *Zona pellucida* are în structura sa proteine conjugate, care pot fi hidrolizate de enzime proteolitice cum ar fi tripsina şi chimotripsina.

La unele specii, pe măsură ce străbate oviductul, ovulul este acoperit de o „membrană" de secreţii. La amfibieni şi peşti „membrana" are consistenţă gelatinoasă. La marsupiale, membrana este formată din numeroase straturi albuminose; un înveliş similar întâlnit la lagomorfe este alcătuit din mucopolizaharide complexe. Membranele ovulare au proprietăţi care permit protejarea ovulului şi schimburile de substanţă şi energie cu mediul în timpul fecundaţiei şi segmentaţiei.

Scanned with OKEN Scanner

Vitelusul ovular este citoplasma ovulară (ovoplasma) delimitată la exterior de membrana vitelină *(ovolemă)*. Spațiul dintre membrana vitelină și *zona pellucida* este denumit *spațiul perivitelin*. Ultrastructura vitelusului a fost studiată mai bine la nevertebrate decât la mamifere. În alcătuirea vitelusului intră granulații de substanțe nutritive, organitele citoplasmatice și materialul nuclear. Organitele citoplasmatice sunt reprezentate de: poliribozomi (foarte puțini), aparat Golgi, reticul endoplasmic de forme și distribuții variate. Substanțele de rezervă se prezintă sub formă de *picături* de lipide de diferite dimensiuni la carnivore sau agregate sub forma unor *filamente* sau *plăci* de forme și mărimi specifice la rozătoare. Morfologia formelor de depozit ale substanțelor nutritive are caracter de specie. În timpul primelor segmentații, cantitatea de substanțe de depozit scade, crescând în schimb numărul de poliribozomi, iar citoplasmele blastomerelor iau aspect asemănător celulelor nediferențiate embrionare, pierzându-l pe cel de ovoplasmă din momentul fecundării.

Viața fecundantă și îmbătrânirea ovulelor

Viața fecundantă a ovulului este durata de timp de la ovulație până la pierderea capacității sale fecundante. Pe parcursul acestei durate de timp, ovulul poate fi fecundat și poate urma o dezvoltare normală. La majoritatea speciilor, această durată este de 12–14 ore. Capacitatea fecundantă a ovulului scade puternic când aceasta ajunge în istm. Ajuns în uter, ovulul nu mai poate fi fecundat.

Prin întârzierea însămânțării este posibil ca ovulul să fie fecundat către sfârșitul vieții sale, embrionii formați având slabe posibilități de implantare. La cobai, de exemplu, incidența tulburărilor de dezvoltare a fetusului ca și fătarea unui număr mic de pui este în legătură cu fecundarea unor ovule „bătrâne". Tulburări similare apar în cazul fecundării ovulelor cu spermatozoizi „îmbătrâniți". Este posibil ca unele anomalii congenitale constatate în viața postnatală să fie consecința fecundării unor gameți senili.

FOLICULOGENEZA

Din rezerva de foliculi primordiali, formată în timpul vieții fetale sau imediat după fătare, câțiva foliculi primordiali încep să crească pe parcursul întregii vieți sau cel puțin până la epuizarea rezervei. Semnalul pentru inițierea creșterii este dat de ovocit. Schimbările de formă și structură ale ovocitului determină schimbări de formă ale celulelor foliculare care din aplatizate devin cuboidale. Foliculii eliberați din rezervă continuă să crească până devin foliculi maturi sau până degenerează, ceea ce se întâmplă cu majoritatea foliculilor.

Creșterea foliculilor ovarieni

Creșterea și maturarea foliculară reprezintă seria de transformări subcelulare și moleculare ale diferitelor componente ale foliculului: ovocit, granuloasă, teacă. Procesul de creștere a foliculilor este dirijat de factori intraovarieni, factori intrafoliculari și factori hormonali. Creșterea foliculară implică proliferarea și diferențierea hormonală a celulelor tecale și a celulelor granuloasei, ceea ce duce la creșterea capacității foliculului de a produce estradiol și de a răspunde la acțiunea gonadotropinelor. Producția de estradiol determină care foliculi vor forma receptori pentru LH necesari pentru ovulație și luteinizare. Dereglările răspunsului granuloasei și al tecii la semnalele gonadotropinelor, care stimulează și mențin rata maximă a sintezei de estrogeni, duc la încetarea creșterii foliculare și inițierea atreziei.

Lichidul folicular se formează prin transsudarea plasmei sanguine printre celulele foliculare. Componentele lichidului folicular cu rol fiziologic sunt redate în tabelul 11.6.

Lichidul folicular participă la realizarea unor funcții cum ar fi:

1. reglarea activității secretorii a celulelor granuloasei, inițierea creșterii foliculare și a steroidogenezei;
2. maturarea ovulului, ovulație și transportul ovulului prin oviduct;
3. pregătirea foliculului pentru formarea corpului galben;

Scanned with OKEN Scanner

4. reglarea ciclului folicular prin factorii stimulatori şi inhibitori pe care îi conţine.

Lichidul folicular constituie, împreună cu lichidul oviductal, componente ale mediului în care se desfăşoară metabolismul spermatozoizilor, capacitarea acestora şi primele stadii ale dezvoltării embrionare.

Tabelul 11.6

Unele componente cu rol fiziologic ale lichidului folicular
(după E.S.E. Hafez, *Reproduction in farm animals*, 6th ed., Lea & Febiger, 1993)

Grupul biochimic	Substanţele
Proteine	Albumine, globuline, fibrinogen, lipoproteine, peptide
Aminoacizi	Ac. aspartic, tirozină alanină,
Enzime	Intracelulare şi extracelulare
Glucide	Glucoză, fructoză, galactoză, manoză
Glicoproteine	Glucozamină, galactoamină, ac. hialuronic, glucozaminoglicani sulfataţi, heparină, sulfaţi de heparină, plasminogen
Gonadotropine	FSH, LH, prolactină
Steroizi	Colesterol, androgeni, progestine, estrogeni
Prostaglandine	PGE, $PGF_2\alpha$
Săruri minerale	Săruri de sodiu, potasiu, magneziu, zinc, cupru, calciu, sulf, clor, fosfat anorganic
Imunoglobuline	IgG, IgA

Controlul hormonal al foliculogenezei

La pubertate, un număr limitat de foliculi preantrali încep creşterea sub controlul unor factori incomplet cunoscuţi (fig. 11.25).

Trecerea de la stadiul de folicul preantral la cel de folicul antral (terţiar) implică formarea de *receptori* pentru gonadotropine pe suprafaţa celulelor lor. Sub acţiunea FSH, celulele granuloase şi tecale secretă estrogeni. Celulele tecale produc androgeni (testosteron şi androstendion), care difuzează prin traversul membranei propria în granuloasă unde sunt convertiţi la estrogeni (estradiol 17β)[10]. Aceşti estrogeni au un efect *feedback* pozitiv asupra granuloasei: ei stimulează diviziunea mitotică a celulelor granuloasei, astfel că folicului creşte în dimensiuni ca răspuns la propria sa secreţie de estrogeni. Un alt efect al estrogenilor este formarea de receptori adiţionali pentru FSH. În această situaţie, folicului antral devine tot mai sensibil la FSH, crescând sub acţiunea lui stimulatoare.

Într-o fază avansată de dezvoltare a foliculilor antrali, FSH şi estrogenii iniţiază formarea de receptori pentru LH pe membrana celulelor granuloasei în timp ce numărul receptorilor pentru FSH diminuă. Creşterea secreţiei de estrogeni de către folicului antral duce la iniţierea valului preovulator de gonadotropine. Astfel, în ultimele stadii de dezvoltare, foliculii intră sub controlul LH care continuă dezvoltarea acestora până la maturare şi ovulaţie.

Deşi mai mulţi foliculi primari încep procesul de creştere şi dezoltare pe parcursul unui ciclu sexual, doar un număr limitat ajung la stadiul de folicul matur, restul degenerând printr-un proces de moarte celulară programată (apoptoză) – atrezie foliculară. Acest fapt se realizează prin secreţia de către foliculii mai dezvoltaţi a **inhibinei**, hormon care determină scăderea secreţiei de FSH. Ei înşişi vor suporta mai bine scăderea de FSH pe baza numărului mai mare de receptori membranari pentru FSH.

Creşterea foliculilor ovarieni începe din faza de diestrus a ciclului precedent. Aceasta se realizează în valuri de foliculi care degenerează şi sunt înlocuiţi de alte valuri. Degenerarea acestora este indusă de corpul galben care scade frecvenţa descărcărilor pulsatile de gonadotropine. Va ajunge la maturitate doar folicului care este în curs de dezvoltare în momentul regresiei corpului galben.

[10] După modelul ipotetic „două celule – doi hormoni gonadotropi".

Scanned with OKEN Scanner

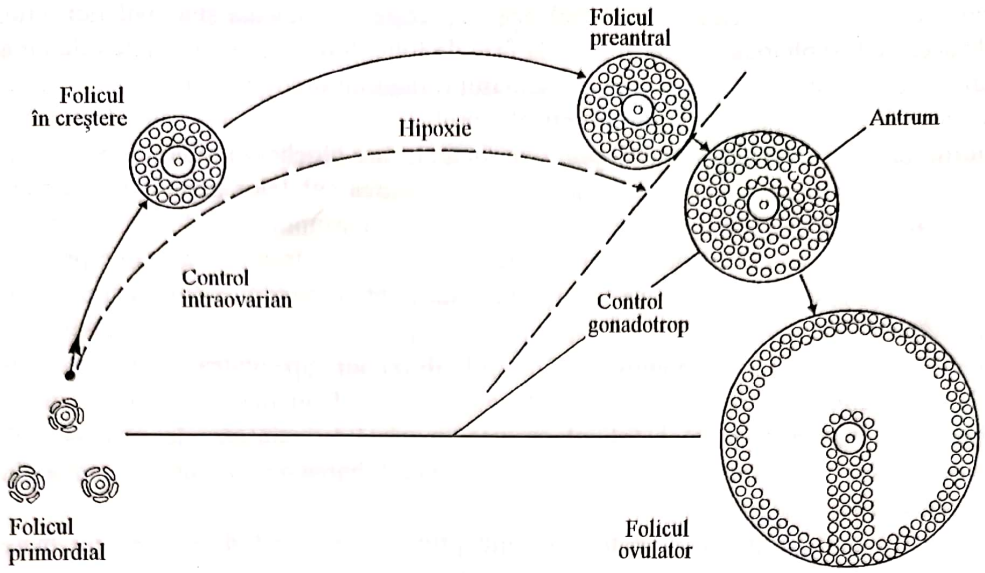


Figura 11.25. Controlul creşterii foliculilor ovarieni. Numărul foliculilor primordiali care încep să crească în fiecare zi este controlat de un factor intraovarian necunoscut. Formarea foliculilor antrali şi a celor de Graaf este controlată de hormonii gonadotropi. Cea de-a doua fază a creşterii foliculare este mai scurtă decât prima.

OVULAŢIA

Ovulaţia este procesul fiziologic de eliberare a ovulului din folicului de Graaf. Ovulaţia este rezultatul intervenţiei combinate a unor mecanisme fiziologice, biochimice şi biofizice: a) mecanisme neuroendocrine, LH-RH, steroizi şi prostaglandine; b) mecanisme neurobiochimice şi farmacologice; c) mecanisme neuromusculare şi neurovasculare precum şi interacţiuni enzimatice (Hafez, 1993).

Mecanismele ovulaţiei spontane

Mecanisme nervoase

Nucleii supraoptic şi paraventricular din hipotalamus reglează descărcările hipofizare de gonadotropine care la rândul lor exercită un control ciclic asupra ovulaţiei. Centrii hipotalamici se află sub controlul *feedback* negativ al estrogenilor. Secreţia de gonadotropine este pulsatilă, ca şi eliberarea de LH-RH din neuronii secretori din hipotalamus. Steroizii gonadali îşi exercită efectul *feedback* negativ direct asupra secreţiei hipofizare de LH şi indirect, prin modularea secreţiei hipotalamice pulsatile de LH-RH. Eliberarea de LH-RH este controlată şi de sistemul nervos prin intermediul neurotransmiţătorilor catecolaminergici. Noradrenalina stimulează, iar dopamina inhibă eliberarea de LH-RH. Dopamina inhibă şi eliberarea de prolactină (hormon inhibitor al prolactinei – PIH). Endorfinele pot influenţa secreţia de prolactină şi gonadotropine în calitate de modulatori ai transmiterii sinaptice.

Mecanisme endocrine

LH prezintă un nivel constant în timpul fazei foliculare, creşte brusc înainte de ovulaţie şi revine la nivele scăzute în timpul fazei luteale. În timpul valului preovulator de LH, LH-RH este eliberat pulsatil pentru activarea eliberării de LH şi FSH.

Numărul de foliculi ovarieni care încep dezvoltarea cât şi procentul în care aceştia degenerează sunt reglate de raportul relativ al FSH şi LH. Mai mulţi foliculi încep să crească şi parcurg primele stadii ale dezvoltării foliculare dar numai un număr redus ating fazele preovulatorii. Rata dezvoltării foliculare şi numărul în care aceştia ajung la maturitate depind de gonadotropinele hipofizare. Cantitatea de FSH necesară pentru iniţierea creşterii foliculilor mici este mai mare decât cea necesară pentru dezvoltarea foliculilor ovulatori, fapt dovedit de creşterea procentului de foliculi ovulatori (superovulaţie) în tratamentele cu gonadotropine.

Scanned with OKEN Scanner

Schimbările ciclice ale nivelelor de FSH reglează rata creşterii foliculare şi a ovulației acționând asupra a două faze ale acestei dezvoltări: 1) la trecerea de la faza de foliculi preantrali la cea de foliculi antrali; 2) cu câteva zile înainte de ovulație când atrezia reduce numărul foliculilor preovulatori.

Au fost descoperite două substanțe sintetizate probabil de granuloasă, cu efect inhibitor asupra ovulației: factorul inhibitor ovocitar *(oocyte inhibiting factor*), care blochează meioza, şi factorul inhibitor al luteinizării (*luteinising inhibiting factor*), care previne luteinizarea celulelor granuloasei. Impactul cu valul de LH duce la blocarea sintezei acestor doi factori. Efectul LH asupra granuloasei constă şi în inițierea luteinizării celulelor acesteia, ceea ce duce la înlocuirea secreției de estrogeni cu cea de progesteron. Un alt rol al LH este acela de a determina granuloasa să producă substanțe cum ar fi relaxina şi prostaglandine.

Prostaglandinele.

Teaca internă sintetizează prostaglandine (PGE_2 şi $PGF_2\alpha$), iar capacitatea acesteia de sinteză creşte cu stadiul dezvoltării foliculare. Concentrația prostaglandinelor E şi F în lichidul folicular creşte pe măsura dezvoltării foliculare. Ruperea stigmei foliculare este asociată cu sinteza de prostaglandine ovulare: tratamentele cu indometacin blochează ruperea foliculară prin inhibarea sintezei de prostaglandine.

Mecanisme biofizice

Foliculii preovulatori programați pentru ovulație primesc un debit de sânge mai mare şi prezintă capilare sanguine mai permeabile decât ceilalți foliculi. Creşterea presiunii foliculare nu pare însă a afecta ruperea mecanică a foliculului. În ovarele chistice, cantitatea de lichid folicular creşte de sute de ori fără a determina creşterea aparentă a presiunii foliculare şi ovulația. Conceptul rolului ovulator al creşterii explozive a cantității de lichid folicular este eronat.

Mecanisme biochimice

Celulele granuloasei sintetizează in activator al plasminogenului care converteşte plasminogenul în plasmină cu rol în subțierea peretelui folicular. Lichidul folicular conține numeroşi agenți proteolitici. Printre aceşti agenți proteolitici se numără enzime colagenaz-*like* cu rol în depolimerizarea matricei de colagen a țesuturilor care formează straturile foliculului matur, destinderea peretelui folicular şi ruperea stigmei (fig. 11.26).

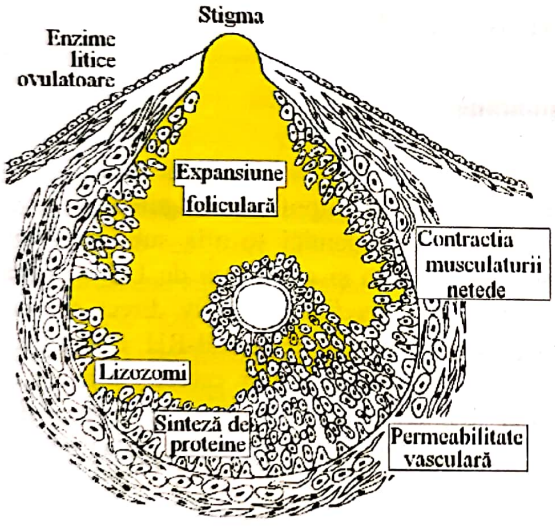


Figura 11.26. Schema unor transformări morfologice, fiziologice, citologice şi biochimice implicate în ovulație.

Mecanisme musculare

Musculatura ovariană nu este indispensabilă ruperii foliculare. Contracția acestei musculaturi facilitează ruperea foliculară dar ovulația se poate produce în absența oricărei contracții musculare ovariene. În schimb, contracția musculaturii ovariene în timpul ovulației poate influența deschiderea stigmei, expulzarea conținutului folicular şi detaşarea *cumulus ooforus*. Aceeaşi contracție poate ajuta la colapsul foliculului în care s-a produs ovulația şi la transformarea acestuia în *corpus luteum*.

Mecanisme neuromusculare

Teaca internă a foliculilor conține celule musculare netede bogat inervate. Contracția acestor celule influențează procesele mecanice ale ovulației. Aceste celule musculare nu acționează însă prin simpla creştere a presiunii foliculare în ruperea peretelui folicular. Ele asigură bazele mecanice pentru menținerea constantă a presiunii intrafoliculare înainte de ruperea foliculară.

Imaginile cinematografice ilustrează o creştere rapidă a denivelării foliculare, culminând cu ruperea stigmei şi eliberarea unei cantități reduse de lichid folicular în care este cuprins ovulul înconjurat de *corona radiata*. Ruperea stigmei poate fi însoțită de o hemoragie slabă.

Mecanismul ovulației provocate (reflexe)

În funcție de mecanismul prin care se realizează, ovulația poate fi *spontană* (cea descrisă mai sus) sau *provocată*.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul ovulator în acest caz este neuroumoral. Legătura între sistemul nervos şi cel endocrin se realizează prin intermediul neurosecreţiilor hipotalamice care ajung la hipofiză pe calea sistemului port hipofizar, determinând eliberarea de LH. Cantitatea de LH hipofizar eliberată prin acţiunea *feedback* pozitivă a estrogenilor asupra hipotalamusului este insuficientă pentru a determina ovulaţia. Stimuli nervoşi determinaţi de actul montei sau artificiali conduşi pe diferite căi senzitive la hipotalamus provoacă descărcarea unor cantităţi ridicate de GnRH. GnRH ajunge la adenohipofiză pe calea sistemului port hipofizar determinând eliberarea pulsatilă a unei cantităţi ridicate de LH. LH este transportat pe cale sanguină la organele ţintă unde determină aceleaşi modificări ca şi în cazul ovulaţiei spontane.

Deşi copulaţia suplineşte efectul estrogenilor, pentru a răspunde specific la excitaţiile sexuale este necesar efectul prealabil al estrogenilor asupra sistemului hipotalamus-hipofiză. În absenţa copulaţiei, foliculii ajunşi la maturitate rămân o perioadă de timp în stadiul de foliculi de Graaf după care regresează fără a forma corpi galbeni.

La iepuroaică, ovulaţia se produce prin mecanism reflex la 10 ore de la stimularea naturală sau artificială a receptorilor vaginali. Localizarea receptorilor nu este pe deplin clarificată: anestezia mucoasei vaginale nu anulează ovulaţia, de asemenea, intromisiunea nu este obligatorie pentru declanşarea ovulaţiei.

Printre speciile cu ovulaţie reflexă se numără pisica, iepuroaica, dihorul, nutria, cămila, lama şi porumbiţa.

La unele specii de rozătoare, copulaţia, chiar şi infecundă, determină prelungirea fazei luteale a ciclului estral. În absenţa copulaţiei, durata de viaţă a corpului galben este de 1–2 zile. Copulaţia iniţiază eliberarea de prolactină care determină prelungirea fazei luteale la 10–11 zile, în absenţa gestaţiei. Acest fenomen este numit *pseudogestaţie.*

Factori care influenţează ovulaţia reflexă

Simplul act sexual nu este suficient pentru inducerea ovulaţiei; este necesar un anumit *nivel al intensităţii stimulării nervoase* care să determine în sistemul nervos central apariţia mesajului umoral. Pentru transmiterea mesajului la sistemul nervos central, este necesară *integritatea conexiunilor şi căilor nervoase.* Căile de transmitere a mesajului nervos nu au fost definite exact pentru nici o specie. Denervarea regiunii pelviene anulează ovulaţia; secţionarea măduvei spinării în anumite puncte are acelaşi efect. Anestezia generală imediat după copulaţie împiedică eliberarea gonadotropinelor. Separarea fizică a hipofizei de hipotalamus sau de sistemul port hipofizar împiedică ovulaţia. S-a constatat că în timpul ovulaţiei reflexe, la iepuroaică are loc nu numai o descărcare de LH, ci şi de FSH, TSH şi probabil ACTH. Experienţe pe iepure au dovedit scăderea conţinutului hipofizar de LH, ACTH şi prolactină curând după împerechere, scăderea de FSH fiind nesemnificativă. Nivelul iniţial al hormonilor eliberaţi a revenit la valorile iniţiale după 10 ore de la împerechere. Iepuroaicele tiroidectomizate refuză împerecherea în majoritatea cazurilor, iar în cazurile când o acceptă, împerecherea nu mai este urmată de ovulaţie. De asemenea, tiroidectomia la iepuroaice mature determină scăderea numărului de foliculi graafiani. *Sezonul* influenţează nivelul minim necesar al stimulilor pentru inducerea ovulaţiei la animale crescute în condiţii naturale. *Statusul fiziologic* este de primă importanţă pentru a asigura succesiunea de evenimente care culminează cu ovulaţia.

CORPUL GALBEN

Corpul galben este o structură cu existenţă efemeră, ciclică, formată pe ovar din reorganizarea şi metaplazia elementelor componente ale foliculului (sau foliculilor) în care a avut loc ovulaţia.

Formarea corpului galben

Imediat după ovulaţie, cavitatea foliculară este invadată de sânge şi limfă formând *corpus hœmorragicum.* Sângele coagulat este apoi fagocitat, reducându-se dimensiunile coagulului. Contracţia fibrelor musculare netede din stroma ovariană are ca efect micşorarea dimensiunilor lumenului leziunii. Concomitent, celulele granuloasei se hipertrofiază şi invadează interiorul cavităţii foliculare. În acelaşi timp, vase sanguine din ţesutul conjunctiv al tecilor invadează masa foliculară şi se ramifică în numeroase capilare (fig. 11.27).

Scanned with OKEN Scanner

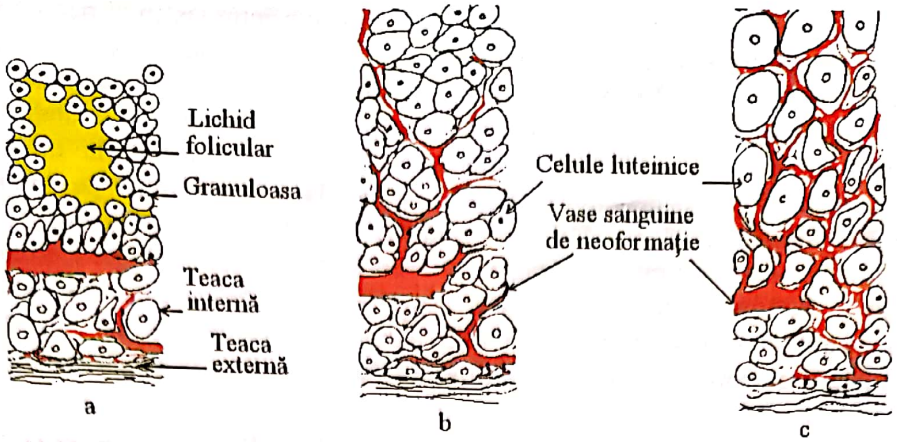


Figura 11.27. Trei stadii succesive în organizarea corpului galben la oaie: a – *corpus haemorrhagicum*; b – *corpus luteum* în a doua zi după estrus; c – *corpus luteum* în a patra zi după estrus. LF – lichid folicular. Se remarcă proliferarea rapidă a vaselor sanguine printre celulele luteinice în curs de formare (după E.S.E. Hafez, redesenat și modificat).

Vasele sanguine de neoformație aduc cu ele celulele tecale care se răspândesc printre celulele provenite din membrana granuloasă; astfel, toate straturile peretelui folicular contribuie la formarea corpului galben. Celulele provenite din *tunica granulosa* se metaplaziază în celule luteinice specifice corpului galben. Totalitatea proceselor suportate de celulele granuloasei în vederea trecerii de la secreția de estrogeni la secreția de progesteron se numește *luteinizare*. Forma și culoarea corpului galben variază cu specia. El crește rapid pe o perioadă de timp, în funcție de durata ciclului estral. Diametrul corpilor galbeni este mai mare decât al foliculilor ovarieni din care au provenit, excepție făcând iapa, la care sunt mai mici. Corpii galbeni se dezvoltă în toți foliculii în care a avut loc ovulația.

Corpul galben este o glandă endocrină care sintetizează și eliberează *progesteron*. Progesteronul stimulează activitatea secretorie a glandelor uterine pregătite de estrogeni, menține gestația, stimulează dezvoltarea acinilor mamari fără a declanșa secreția de lapte și inhibă dezvoltarea de noi foliculi ovarieni. La majoritatea speciilor domestice, corpul galben începe să secrete progesteron după 24 ore de la ovulație. La oaie, acest proces de secreție este maximal în ziua a 11-a și începe să scadă după ziua a 12-a ciclului estral. La vacă, secreția de progesteron a corpului galben crește rapid între zilele a 3-a și a 12-a ale ciclului rămânând relativ constantă până în ziua a 16-a (Hafez, 1993).

Secreția de LH exercită principalul efect luteotrop la mamiferele de fermă.

Controlul endocrin al formării corpului galben

FSH crește sensibilitatea celulelor granuloasei pentru LH prin creșterea numărului receptorilor de LH. La scroafă, numărul receptorilor pentru LH crește de la 300 în celulele foliculilor mici la 10 000 în celulele foliculilor preovulatori. Creșterea receptorilor pentru LH pregătește luteinizarea celulelor granuloasei ca răspuns la valul ovulator de LH.

LH este principalul hormon luteotrop la majoritatea mamiferelor de fermă (cel puțin la vacă, iapă, oaie și scroafă). La rozătoare și oaie, prolactina este principalul hormon cu efect luteotrop, eliberarea sa fiind inițiată de copulație.

Regresia corpului galben

În cazul instalării gestației, corpul galben rămâne funcțional o perioadă mai lungă de timp, corelat cu perioada de gestație, fiind cunoscut sub denumirea de *corpus luteum verum*, care poate fi mai mare decât *corpus luteum spurium* (corpul galben fals) al ciclului estral. Dacă fecundația nu s-a produs, corpul galben degenerează, este înlocuit cu țesut conjunctiv și formează *corpus albicans*. După 2–3 cicluri estrale, din el rămâne doar o structură abia vizibilă.

Regresia corpului galben la vacă, oaie, capră, iapă și scroafă este controlată de uter prin secreția de prostaglandină $PGF_2\alpha$, un acid gras nesaturat, cu 20 atomi de carbon. La speciile amintite, endometrul secretă $PGF_2\alpha$ după aproximativ 14 zile de la ovulație. $PGF_2\alpha$ este transmis către corpul galben printr-un mecanism de circulație sistemică în contracurent. Efectul prostaglandinei secretate de un corn uterin se

Scanned with OKEN Scanner

rezumă numai la corpul galben din ovarul ipsilateral (vacă, oaie) sau se extinde la ambele ovare (scroafă, iapă), în funcție de cantitatea secretată.

Pentru a-şi exercita efectul luteolitic, $PGF_2\alpha$ trebuie eliberată pulsatil, minimum 4–5 pulsuri/24 de ore. Dacă intervalul dintre pulsații crește (1/24 de ore) corpul galben regenerează şi continuă să funcționeze. Pentru ca uterul să secrete $PGF_2\alpha$, el trebuie să suporte în prealabil influența estrogenilor şi a progesteronului, mecanismul fiind însă insuficient cunoscut. Se consideră că la oaie există o interacțiune utero-ovariană care declanşează primul impuls de $PGF_2\alpha$, care determină reducerea secreției de progesteron. Prostaglandina $PGF_2\alpha$ este metabolizată în pulmoni, în procent de 90% la prima trecere. $PGF_2\alpha$ nu are rol în regresia corpului galben la cățea, pisică şi primate. Durata vieții fiziologic active a corpului galben este controlată de nivelul secreției de $PGF_2\alpha$. Acest nivel variază cu specia şi starea fiziologică. Prezența embrionului inhibă secreția de $PGF_2\alpha$ şi blochează luteoliza.

Prelungirea activității corpului galben de gestație

La vacă, oaie, capră, iapă şi scroafă, specii a căror fază luteală este controlată de uter, inhibarea secreției uterine de prostaglandină $PGF_2\alpha$ este elementul esențial în prelungirea activității corpului galben şi astfel în instalarea gestației. În acest sens, embrionul produce substanțe care modifică secreția uterină de $PGF_2\alpha$. Una din motalitățile prin care endometrul este informat de prezența embrionului este *sinteza de estrogeni* de către embrion. La oaie şi vacă, embrionul produce o proteină denumită *trofoblastină*, importantă din punct de vedere imunologic în instalarea gestației. Trofoblastina este asemănătoare structural cu molecula de interferon. O altă modalitate prin care embrionul (sau embrionii) informează endometrul de prezența lor este excitarea mecanică a endometrului. La iapă, embrionul este liber în coarnele uterine până la implantație, care se realizează în ziua a 16-a de la fecundare. La scroafă este necesar un număr minim de embrioni, aproximativ 4, pentru a ocupa o suprafață largă a endometrului. La speciile care fată mai mulți pui are loc transmigrația embrionilor de pe un corn uterin pe celălalt, în vederea echidistanțării preimplantatorii a embrionilor, ceea ce constituie o modalitate de recunoaştere a procesului de instalare a gestației. Rezultatul final este reducerea secreției de $PGF_2\alpha$ sau, la oaie, modificarea modului de secreție a $PGF_2\alpha$ din pulsatil în continuu. Schimbarea modului de secreție din pulsatil în continuu are efect critic asupra prelungirii vieții corpului galben şi, în consecință, asupra instalării gestației la speciile domestice de talie mare.

La pisică, corpul galben persistă 35–40 de zile după ovulație chiar şi în absența gestației, astfel că mecanismele de prelungire a activității luteale descrise mai sus nu sunt esențiale. Implantația se produce la aproximativ 13 zile de la fecundație, ceea ce permite placentei să preia secreția de progesteron. Un hormon luteotrop responsabil de menținerea corpului galben la pisică nu a fost identificat. Un hormon cu efect probabil sinergic cu al progesteronului în ceea ce priveşte menținerea gestației la pisică este *relaxina*, sintetizat de placentă la pisică începând cu aproximativ ziua a 20-a de gestație.

La cățea, faza luteală a ciclului sexual este uneori mai lungă (circa 70 zile) decât durata gestației.

La primate, secreția corpului galben este protejată la începutul gestației de către gonadotropina corionică (la femeie, hCG) secretată de celulele trofoblastului embrionar. Pentru ca trofoblastul să sintetizeze hCG, el trebuie să vină în contact intim cu interstițiul endometrului. Acest contact se realizează prin implantația de tip *interstițial*, caracterizată prin aceea că embrionul penetrează endometrul pătrunzând în profunzimea acestuia, la 8–9 zile de la fecundare. Secreția de gonadotropină corionică începe la 24–48 de ore de la implantație, ceea ce se reflectă în creşterea imediată a producției de progesteron.

Durata vieții funcționale a corpului galben de gestație

La iepuroaică gestantă, corpul galben are o viață funcțională de aproximativ 28 zile spre deosebire de numai 14 zile în caz de pseudogestație. La pisică, durata vieții funcționale a corpului galben este de 60–64 de zile, față de 35–40 zile în cazul împerecherii nefertile. La dihor, corpul galben rămâne funcțional timp de 42 zile indiferent dacă împerecherea este fertilă sau nu. La şobolancă şi şoricioaică, specii cu ovulație spontană, dacă împerecherea nu are loc, corpii galbeni regresează în circa două zile. Dacă împerecherea a avut loc, corpii galbeni rămân funcționali 18 zile în cazul unei împerecheri fertile şi 12 zile în cazul unei împerecheri nefertile. La mamiferele de fermă, progesteronul ovarian este necesar aproape toată durata gestației, progesteronul placentar fiind secretat în cantități care să poată menține singure gestația doar în stadiile

Scanned with OKEN Scanner

avansate ale acesteia: la oaie între a 50-a și a 150-a zi de gestație, la iapă între a 70-a și a 130-a zi de gestație. La vacă, scroafă și capră, placenta nu sintetizează niciodată cantități de progesteron suficiente să mențină singure gestația. La pisică, sinteza de progesteron placentar poate prelua singură menținerea gestației între a 45-a și a 65-a zi de gestație. La femeie, corpul galben este funcțional 2–3 luni în cazul instalării gravidiei, spre deosebire de 12–14 zile în cazul unui ciclu nefertil.

ETAPELE TRANSPORTULUI SPERMEI ÎN TRACTUL GENITAL FEMEL

În transportul spermei sunt recunoscute trei etape: transportul rapid, colonizarea rezervoarelor de spermă și eliberarea lentă și prelungită a spermei din rezervoarele de spermă.

Transportul rapid se derulează imediat după însămânțare, spermatozoizii penetrând miceliile mucusului cervical. Această fază durează 2–10 minute și este facilitată de motilitatea spermatozoizilor și de activitatea contractilă a miometriumului și mezosalpinxului, în timpul actului sexual. Unii spermatozoizi ating orificiul intern al cervixului în 1,5–3 minute de la însămânțare. Astfel, transportul spermatozoizilor spre locul fecundării se realizează relativ rapid, fecundarea putându-se realiza când un anumit număr de spermatozoizi ajung la locul fecundării. Prostaglandinele din spermă influențează transportul acesteia.

Colonizarea rezervoarelor de spermă. Un număr masiv de spermatozoizi sunt captați în complexul mucosal al cervixului, care direcționează o parte din sper-matozoizi spre criptele cervicale, unde formează rezervoare de spermatozoizi (fig. 11.28). La speciile la care sperma este depusă în uter, rezervoarele de spermă sunt localizate în joncțiunea uterotubară (la scroafă) sau în glandele endometriale (la cățea). Cu cât este mai mare cantitatea de spermatozoizi din rezervoare cu atât cresc șansele fecundării ovulului.

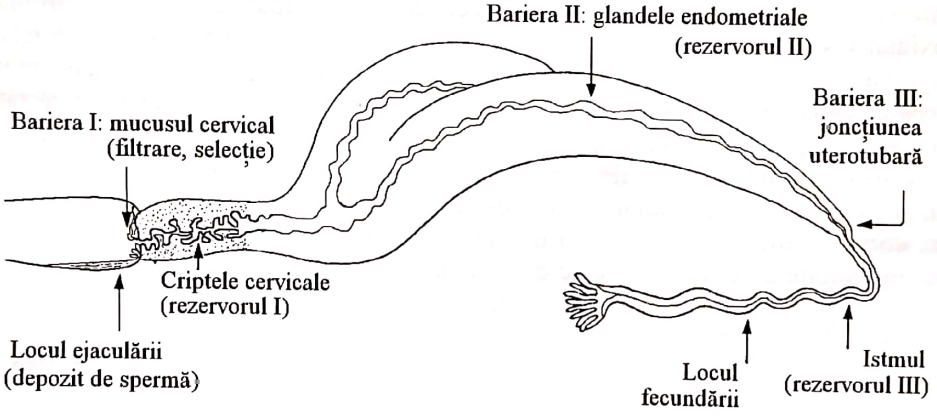


Figura 11.28. Rezervoarele de spermatozoizi și bariere fiziologice cu rol în prevenirea unui aflux prea mare de spermatozoizi din ejaculat către la locul de fecundare (probabil, în scopul prevenirii polispermiei; redesenat după E.S.E Hafez).

Eliberarea lentă a spermatozoizilor din rezervoare. Din rezervoarele de spermă, spermatozoizii sunt eliberați treptat pe perioade lungi de timp. Această eliberare lentă, care are la bază motilitatea spermatozoizilor, contracțiile miometrului și contracțiile mezosalpinxului, asigură disponibilul de spermatozoizi în vederea fecundării pentru perioade lungi de timp. Pătrunderea unui număr mare de spermatozoizi către locul de fecundare este prevenită de o serie de bariere fiziologice: mucusul cervical (rumegătoare și cabaline), glandele endometriale (la cățea), joncțiunea uterotubară (la scroafă) și istmul, aportul lor în acest sens fiind diferit de la o specia la alte. Se presupune că aceste bariere au rol în prevenirea polispermiei.

TRANSPORTUL OVULULUI PRIN OVIDUCT

Faptul că oviductul poate transporta ovulele într-un sens și spermatozoizii în sens opus a suscitat un interes deosebit pentru studiul mecanismelor de transport al gameților. Importanța oviductului pentru reproducție este majorată și de faptul că acesta asigură mediul necesar dezvoltării zigotului până la pătrunderea lui în uter.

Scanned with OKEN Scanner

Deplasarea ovulului prin ampulă este discontinuă şi chiar cu schimbare de sens sub acţiunea contracţiilor antiperistaltice. În joncţiunea ampularoistmică, ovulul este reţinut timp de 40–50 ore. La majoritatea mamiferelor, fecundarea are loc în această zonă (fig. 11.29).

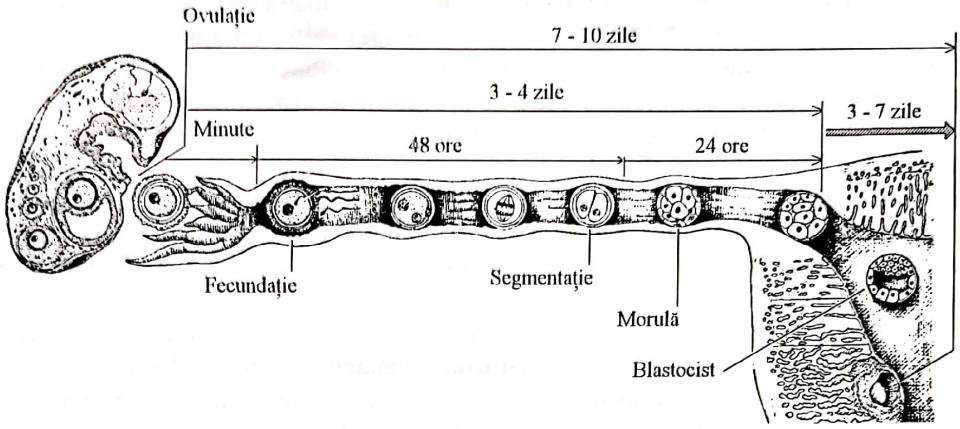


Figura 11.29. Relaţii temporale între diferitele evenimente care au loc în oviduct după preluarea ovulului de către fimbrii: transportul ovulului, fecundaţie, segmentaţie şi formarea morulei. La bovine, ovine şi suine, durata transportului ovulului prin oviduct se cifrează la 72–90 ore (după E.S.E. Hafez, *Reprodution in farm animals*, p. 159, Lea and Febiger, 1993).

Ovulul (fecundat sau nefecundat) ajunge în uter în câteva zile de la ovulaţie (tabelul 11.7). Transportul este dependent de activitatea cililor, activitatea musculaturii netede şi accesibilitatea joncţiunilor ampularoistmice şi uterotubare. Hormonii ovarieni integrează activitatea acestor componente, ovariectomia tulburând aceste funcţii. Estrogenii favorizează contracţiile oviductului, iar progesteronul le inhibă, reducând viteza de transport a ovulelor.

Durata transportului este aproximativ egală cu durata de timp necesară corpului galben pentru a deveni activ. Astfel, zigotul ajunge în uter când activitatea secretoare a uterului îi asigură condiţii optime de supravieţuire. La iapă, ovulul nefecundat este reţinut în oviduct timp de câteva luni.

Tabelul 11.7

Durata transportului ovulului prin oviduct la câteva specii de animale şi la om
(după E.S.E. Hafez, *Reproduction in farm animals*, 6th edition, Lea and Febiger, 1993)

Specia	Durata (în ore)	Specia	Durata (în ore)
Vacă	90	Pisică	148
Oaie	72	Căţea	168
Iapă	98	Femeie	48 – 72
Scroafă	50		

FECUNDAŢIA, SEGMENTAŢIA ŞI IMPLANTAŢIA

FECUNDAŢIA

Fecundaţia (fertilizarea) este procesul de formare a celulei ou (zigot) prin unirea spermatozoidului cu ovulul. Ca fenomen genetic, fecundaţia reprezintă refacerea setului diploid de cromozomi (2n) al speciei prin punerea în comun a celor n cromozomi ai spermatozoidului cu cei n cromozomi ai ovulului. Ca fenomen biologic, fecundaţia reprezintă derularea în serie a unor etape bine determinate în timp, care asigură contopirea unui singur spermatozoid cu un singur ovul. Fecundaţia începe cu pătrunderea spermatozoidului în citoplasma ovulului şi se încheie cu formarea plăcii ecuatoriale a fusului nuclear al primei diviziuni a zigotului.

Scanned with OKEN Scanner

Fecundația cuprinde următoarele etape: 1) întâlnirea ovul-spermatozoid, 2) ataşarea spermatozidului, 3) penetrarea zonei pellucida, 4) fuziunea gameților, 5) blocarea polispermiei, 6) formarea pronucleilor şi singamia (Hafez, 1993).

Întâlnirea ovul – spermatozoid

Deşi la un ejaculat sunt eliminați câteva bilioane de spermatozoizi, doar 1 000 până la 10 000 spermatozoizi ajung în regiunea istmului şi doar circa 100 de spermatozoizi ajung în ampulă după 4–12 ore de la ejaculare (Hafez, 1993). Numărul redus de spermatozoizi în oviduct nu denotă o capacitate de transport redusă, ci mai degrabă un debit controlat, în vederea prevenirii polispermiei şi a asigurării capacității de fecundare pe o perioadă mai lungă de timp. Spermatozoizii ajunşi în ampulă devin hiperactivați crescând probabilitatea de a ajunge în contact cu ovulul.

La speciile cu ovulație reflexă, spermatozoizii ajung în ampula oviductului cu mult timp înaintea ovulului: la iepuroaică cu 10 ore, iar la nurcă cu 48 ore înaintea ovulației. La speciile cu ovulație spontană, monta precede ovulația cu câteva ore. Prezența spermatozoizilor în oviduct înaintea sosirii ovulului asigură fecundarea unui ovul „tânăr".

Ovulul eliberat din foliculul de Graaf este înconjurat de celule foliculare şi de un strat rezidual de lichid folicular gelatinos. În majoritatea cazurilor, spermatozoizii capacitați ajung la locul de întâlnire cu ovulul (zona ampulară a oviductului) înaintea sosirii acestuia. Totuşi, spermatozoizii încep penetrarea straturilor ovulului cu o întârziere de 1–1,5 ore de la momentul întâlnirii. Această întârziere se datorează faptului că este necesară o pierdere cantitativă de cumulus înainte ca penetrarea acestuia să devină posibilă. Factorii care contribuie la această pierdere sunt: 1) deteriorarea spontană a celulelor coronei radiata, 2) eroziunea mecanică sub efectul contracțiilor musculaturii oviductului şi 3) posibila eliberare a hialuronidazei de către spermatozoizi.

La unele specii (iepuroaică) a fost demonstrată eliberarea unor substanțe de către *cumulus ooforus* cu rol în stimularea motilității spermatozoizilor. Aceste substanțe, însă, par a avea un rol secundar în întâlnirea spermatozoid – ovul. Factorul esențial în această întâlnire îl constituie peristaltismul oviductal, mai ales că la unele specii (vacă, de exemplu), cumulus ooforus dispare deja spontan după 3–4 ore de la ovulație.

Penetrarea *cumulus*-ului este un proces enzimatic declanşat de eliberarea de către acrozom a hialuronidazei la unele specii (taur) sau arilsulfatazei la alte specii (vier). Aceste enzime hidrolizează structurile de legătură dintre celulele cumulus-ului permițând detaşarea acestora şi insinuarea spermatozoidului printre aceste celule (fig. 11.30). Deşi mai mulți spermatozoizi ajung să întâlnească ovulul şi contribuie, prin eliberarea de enzime, la detaşarea celulelor cumulusului, doar un spermatozoid urmează cea de-a doua fază a fecundării, ataşarea.

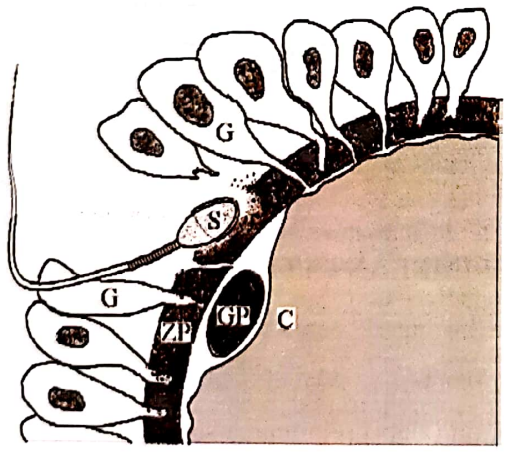


Figura 11.30. Pătrunderea spermatozoidului (S) printre celulele granuloasei (G) şi prin zona pellucida (ZP) în ovul. În timpul penetrării, spermatozoidul eliberează enzimele acrozomale. De remarcat discrepanța dintre dimensiunile spermatozoidului şi cele ale ovulului. GP – globul polar; C – citoplasmă ovulară (original).

Ataşarea sprmatozoidului

Ataşarea capului spermatozoidului la zona pellucida este intermediată de receptori specifici de pe suprafața zonei. Capul spermatozoizilor aderă *oblic* la suprafața zonei pellucida venind în contact cu aceasta prin zona sa ecuatorială (fig. 11.31a şi b). În momentul în care spermatozoizii contactează *zona pellucida*, majoritatea proceselor celulare foliculare sunt retrase din aceasta.

Penetrarea zonei pellucida

Zona pellucida este un înveliş extracelular care, spre deosebire de fluidul antral ce acoperă corona radiata, conține o cantitate mai mare de acid sialic decât de acid hialuronic, neputând fi dizolvată de hialuronidază. Poate fi dizolvată însă de enzime proteolitice (acrosina). Experimental, extractele enzimatice de spermatozoizi, cu proprietăți tripsinice, au fost capabile să dizolve zona pellucida a ovulelor de iepuroaică izolate. De asemenea, pretratamentul spermatozoizilor cu anticorpi antispermatici sau extracte glicoproteice inhibă procesul de ataşare. Un singur spermatozoid penetrează *zona pellucida* oblic şi pătunde în spațiul subzonal (perivitelin). Penetrarea zonei are loc la 5–15 minute de la ataşare. Cu

Scanned with OKEN Scanner

puţin timp înainte de ataşare sau la scurt timp după începe reacţia acrozomului. Reacţia acrozomului permite eliberarea de lizine prin care spermatozoidul digeră un tunel prin zona pellucida către membrana vitelină (fig. 11.31c). Uneori, tunelul prin care spermatozoidul penetrează *zona pellucida* rămâne vizibil. Printre enzimele litice conţinute de acrozomul mamiferelor se numără: hialuronidaza, acrozina, esteraze, fosfolipaza A_2, fosfataze acide, aril sulfataze, β-N-acetilglucozaminidaza, aril amidaza şi o serie de proteine acide non-specifice, cu diferenţe cantitative şi calitative între specii. Iniţial s-a considerat că acrozina este enzima cu rol esenţial în penetrarea zionei pellucida, studii ulterioare arătând că de fapt în procesul de penetrare acţionează sinergic un complet enzimatic. În procesul de penetrare, alături de activitatea enzimatcă este în continuare necesară motilitatea spermatozoidului.

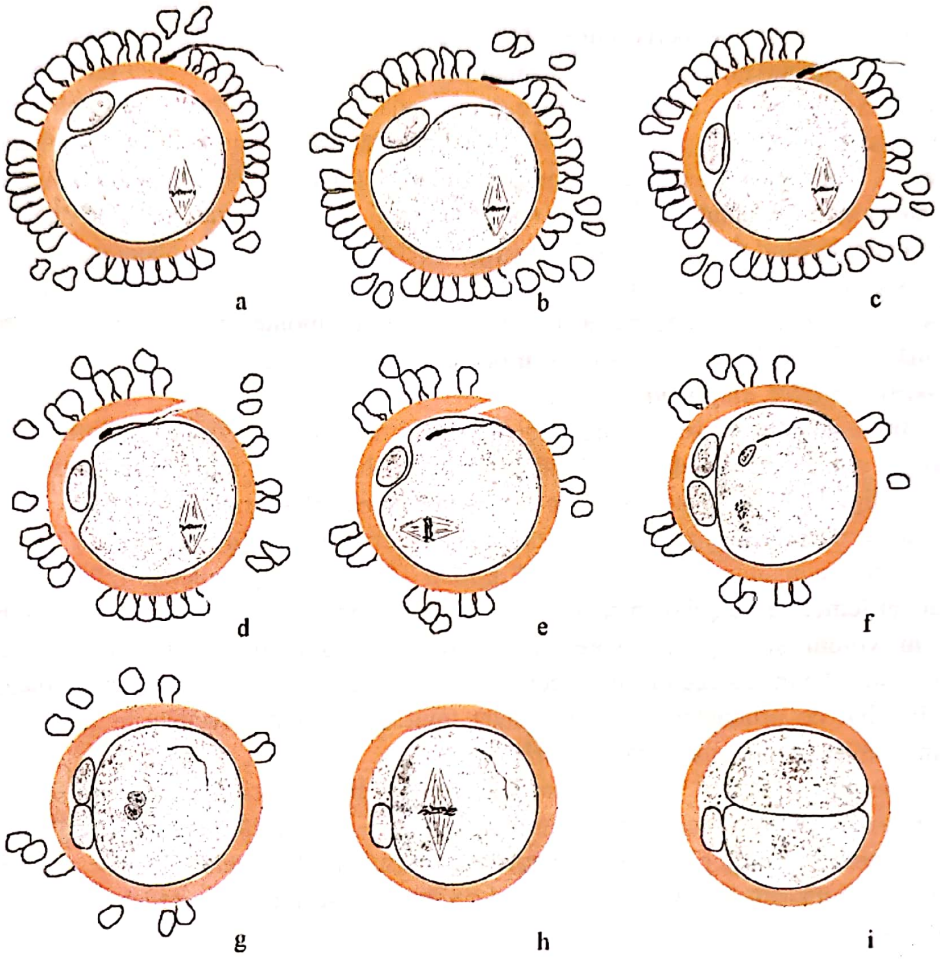


Figura 11.31. Fecundaţia la şobolancă: a – spermatozoidul penetrează *cumulus*-ul şi contactează *zona pellucida*. Primul globul polar este eliminat, iar placa metafazică a celei de-a doua diviziuni de maturare este deja formată; b – capul spermatozoidului intră în contact cu *zona pellucida*; c – spermatozoidul penetrează oblic *zona pellucida*; d – capul spermatozoidului pătrunde în spaţiul subzonal şi aderă la plasmalema ovulară; e – spermatozoidul a pătruns în citoplasma ovulară, iar cel de-al doilea globul polar este pe cale de a fi eliminat; f – cea de-a doua diviziune de maturare se definitivează. Este eliberat cel de-al doilea globul polar. Începe formarea pronucleului femel în jurul celor n cromozomi ai ovulului; g – cei doi pronuclei, mascul şi femel, sunt pe deplin formaţi şi devin adiacenţi; h – cromozomii celor doi pronuclei sunt organizaţi într-o singură placă metafazică. Acest moment marchează sfârşitul fecundaţiei; i – prima segmentaţie (după E.S.E. Hafez, redesenat şi modificat).

Fuziunea gameţilor

Spermatozoidul care a pătruns în spaţiul perivitelin, după o pauză de numai câteva minute pătrunde prin membrana celulară în citoplasma ovulului. Iniţial, spermatozoidul contactează membrana vitelina cu zona sa ecuatorială şi regiunea postacromozomală, prin intermediul unor *receptori* specifici (11.31d). Membranele celor două structuri, ovulară şi a spermatozoidului, fuzionează. Prima structură care pătrunde în

Scanned with OKEN Scanner

citoplasmă este capul spermatozoidului. După pătrunderea în citoplasmă, spermatozoidul devine imotil, capul se măreşte în volum şi se detaşează de piesa mijlocie (fig. 11.31 e, f). Se pare că anumite zone ale membranei capului spermatozoidului contribuie la alcătuirea membranei plasmatice a zigotului prin fuzionare cu plasmalema ovulară. Odată cu fuziunea gameţilor este reactivată cea de-a doua diviziune de maturare.

Blocarea polispermiei

Imediat după pătrunderea spermatozoidului în citoplasma ovulară sunt activate mecanismele prin care se previne pătrunderea altorm spermatozoizi. Blocajul se realizează la nivelul zonei pellucida (la oaie şi scroafă), dar şi la nivelul membranei viteline (iepuroaică). Blocajul este iniţiat de eliberarea granulelor corticale în spaţiul perivitelin. Eliberarea conţinutului enzimatic al acestor granule determină reorganizarea zonei pellucida şi/sau a membranei periviteline, proces cunoscut sub numele de „reacţia corticalei". În reacţia corticalei, enzimele granulare determină compactarea zonei pellucida şi inactivarea receptorilor membranari pentru spermatozoizi. La şobolan şi şoarece trece o perioadă de câteva minute de la pătrunderea primului spermatozoid în spaţiul perivitelin până când bariera subzonală devine funcţională şi împiedică pătrunderea altor spermatozoizi. Din această cauză, în spaţiul perivitelin pot pătrunde spermatozoizi supranumerari, care rămân activi câteva ore. La hamster şi câine, spermatozoizii supranumerari pătrund foarte rar în spaţiul subzonal, bariera zonală fiind foarte eficientă în prevenirea polispermiei. La speciile de şobolan, şoarece şi iepure, prezenţa spermatozoizilor subzonali este obişnuită. Foarte rar, mai mulţi spermatozoizi pot fi văzuţi chiar în citoplasmă, în special la iepuroaică. La vier, întârzierea montei poate duce la creşterea incidenţei polispermiei până la 15%. Polispermia apare rar, procentul nedepăşind 2%.

Formarea pronucleilor, singamia şi amfimixia

La scurt timp de la pătrunderea spermatozoidului în citoplasmă, diviziunea meiotică se deblochează şi este eliberat primul sau/şi cel de-al doilea globul polar. Matrialul nuclear rămas (set haploid) se grupează în *pronucleul femel* (fig. 11.30f). În acelaşi timp învelişul nuclear al spermatozoidului se dezintegrează, iar materialul nuclear se decondensează. Învelişul nuclear al spermatozoidului este rapid înlocuit de un înveliş nou, ovocitoplasmatic, constituindu-se *pronucleul mascul*. În general, pronucleul mascul se formează ceva mai rapid decât cel femel, iar la şobolan şi şoarece este mai mare decât acesta din urmă. Ambii pronuclei se măresc rapid în volum şi migrează spre centrul ovulului, ghidaţi probabil de un rearanjament al citoscheletului, apoi devin adiacenţi unul celuilalt, ceea ce este cunsocut sub numele de *singamie* (fig. 11.31g). Imediat ce pronucleii sunt în contact unul cu celălalt, învelişurile lor se dispersează, iar materialul cromozomial se interamestecă (*amfimixie*).

Amfimixia permite refacerea setului diploid de cromozomi al speciei. Asociat acestor evenimente este iniţierea replicării ADN pe baza precursorilor citoplasmatici. La iepuroaică, replicarea ADN se face la 3–6 ore de la fuziunea gameţilor. După câteva ore se formează fusul de diviziune. Ulterior toţi cromozomii sunt organizaţi într-o singură placă ecuatorială (fig. 11.31h). Acest moment marchează sfârşitul singamiei (fuziunii gameţilor) şi al fecundaţiei.

Pot să apară anomalii ale fecundaţiei, cum ar fi:

– polispermia (amintită, deja) – penetrarea în citoplasma ovulară a mai multor spermatozoizi;

– ginogeneza – activarea ovulului în vederea segmentaţiei în absenţa capului spermatozoidului;

– androgeneza – participarea la segmentaţie numai a pronucleului mascul. O creştere a frecvenţei androgenezei, datorată fecundării de ovule „îmbătrânite", a fost observată mai frecvent la şoareci;

– poliploidia – rezultată din absenţa producerii celei de-a doua diviziuni de maturare a ovulului.

Dezintegrarea spermatozoidului fecundant

Capul spermatozoidului fecundant formează pronucleul mascul, care participă la singamie. La majoritatea speciilor, spermatozoidul pătrunde în întregime în ovul, elemente din structura sa putând fi observate în citoplasma blastomerelor până la stadiul de blastocist. La şobolan, piesa mijlocie a spermatozoidului poate fi uşor observată până la stadiul de 4 celule. Este posibil ca această porţiune a spermatozoidului să furnizeze zigotului centriolul şi mitocondria. Soarta centriolului proximal al spermatozoidului este incomplet cunoscută, fiind probabil ca el să constituie unul din centriolii zigotului şi să participe la formarea fusului de diviziune.

Scanned with OKEN Scanner

SEGMENTAȚIA

Segmentația este procesul de diviziune celulară specific zigotului, în care rezultă celule cu același număr de cromozomi cu al celulei din care provin, dar cu masă proporțional redusă. În urma segmentației rezultă grupuri de 2 celule, 4 celule, 8 celule, denumite și stadii (fig. 11.32).

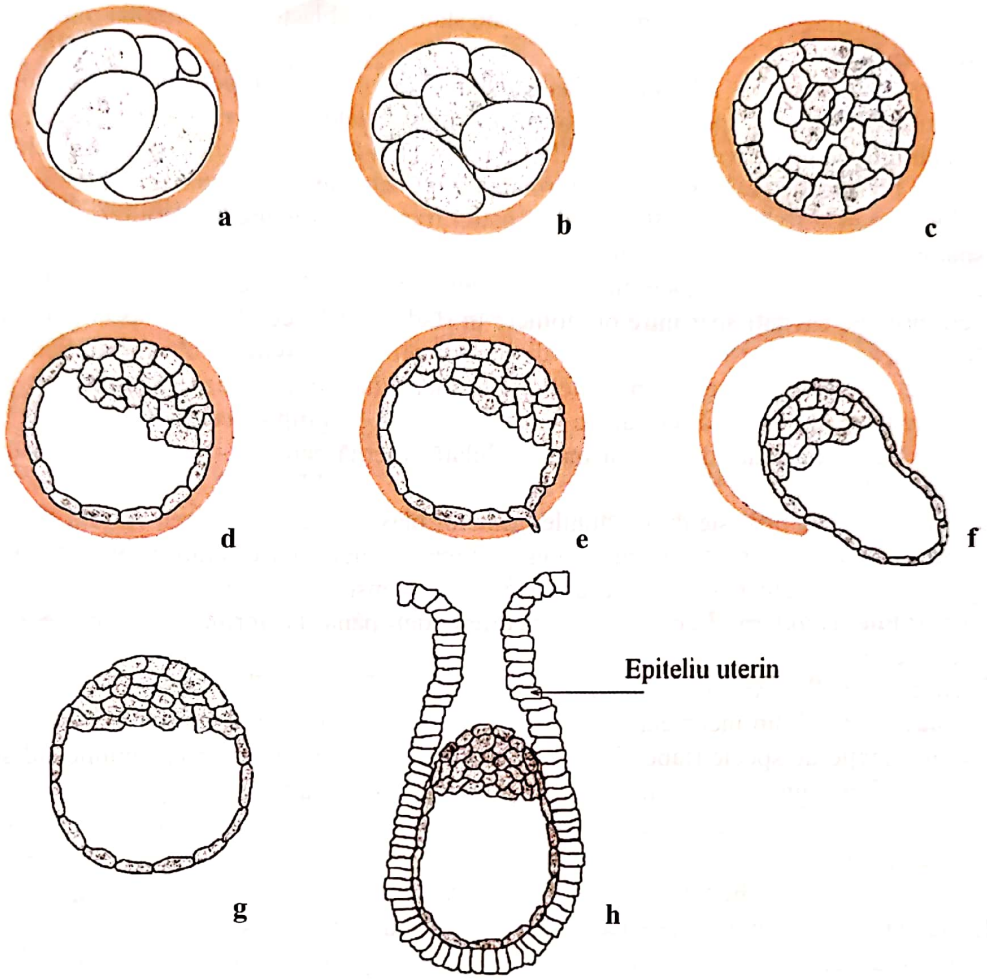


Figura 11.32. Segmentația și formarea blastocistului la șobolancă: a – stadiul de 4 celule; b – stadiu de 8 celule; c – începutul formării cavității blastocelice. Inițial lichidul blastocelic se acumulează în mai multe puncte, ulterior formând o singură cavitate; d – cavitatea blastocelică este deplin formată, iar masa celulară embrionară este delimitată; e – o posibilă variantă de „pierdere" a *zonei pellucida*: procese trofoblastice din zona abembrionică a blastocistului penetrează *zona pellucida*; f – momentul eliberării blastocistului de *zona pellucida*; g – blastocist de șobolancă după pierderea *zonei pellucida*: zona abembrionică este ușor mai dilatată decât zona embrionică; h – blastocist cufundat în grosiumea endometrului: se observă orientarea antimezometrială a trofoblastului în uter și contactul strâns cu epiteliul uterin (după E.S.E. Hafez, redesenat și modificat).

Celulele stadiilor de două celule, patru celule, opt celule, morulă și blastocist sunt progresiv mai mici, astfel încât blastocistul este deseori doar cu puțin mai mare decât ovulul din care provine. Termenul de „stadiu" de două, patr și, respectiv, opt celule implică segmentația aproximativ simultană (sincronizată) a blastomerelor. Durata diviziunii este relativ scurtă în timp ce durata interfazei este relativ lungă. Sincronizarea segmentației este totuși relativă, având în vedere rata apariției în număr fără soț a blastomerelor. Viteza de segmentație este dependentă în principal de specie. Prima segmentație are loc la aproximativ o zi de la fecundare. Următoarele segmentații se desfășoară la intervale de timp din ce în ce mai mici și mai asincron.

Scanned with OKEN Scanner

Formarea morulei

Majoritatea mamiferelor ating stadiul de morulă în primele cinci zile (tabelul 11.8), iar stadiul de blastocist în șapte zile de la fecundație. Se consideră că stadiul de morulă este atins când zigotul are minimum 32 celule și nu este încă formată cavitatea blastocelică. Celulele sunt însă dificil de numărat *in vivo* atunci când sunt mai multe de opt, iar la speciile la care blastocistul este de dimensiuni mici (șobolan, șoarece, hamster) cavitatea blastocelică poate fi observată chiar din stadiul de 16 celule. Din această cauză s-a convenit să fie denumite cu termenul de morulă toate stadiile preblastocistice cu mai mult de 8 celule.

Formarea blastulei

Spațiul perivitelin, care se află între plasmalema ovulară și zona pellucida, se mărește în cursul segmentației prin confluarea cu spațiile ce se formează între blastomerele morulei. Ulterior, spațiul dintre blastomere se delimitează de cel vitelin, ducând la formarea cavității blastocelice, plină cu lichid blastocelic. Formarea cavității blastocelice este însoțită de formarea între celulele adiacente a unor complexe joncționale ce înconjoară blastomerele fixându-le. Blastomerele astfel fixate se structurează apoi într-un strat (trofoblast) care separă spațiul perivitelin de cavitatea blastocelică.

Primul semn al formării acestor joncțiuni poate fi văzut la șobolan încă din timpul stadiului de opt celule. La unele specii, primele cavități apar între blastomere în stadiul de 16 celule. Alte specii, cum ar fi iepurele și carnivorele, au deja un număr mult mai mare de blastomere când cavitatea blastocelică începe formarea. Blastomerele care nu se structurează în epiteliul blastocistului se grupează la unul din polii acestuia protuberând în cavitatea blastocelică. Deoarece mai târziu din acest grup de celule se va forma embrionul, el este denumit masă celulară embrionară sau masă celulară internă sau buton embrionar. Noua formațiune rezultată se numește blastulă sau blastocist.

Diferențele în ceea ce privește dimensiunile primelor blastomere rămân greu vizibile până la formarea cavității blastocelice. După formarea cavității blastocelice, celulele masei embrionare care vin în contact direct cu această cavitate sunt mai alungite decât celelalte constituind *endodermul*. Restul masei celulare embrionare constituie *ectodermul*, ce rămâne nediferențiat până la formarea celui de-al treilea strat embrionar, mezodermul.

Pierderea zonei pellucida („ecloziunea")

Eliberarea blastocistului din încorsetarea zonei pellucida (ecloziunea zonală) are loc în uter, la 6–11 zile de la ovulație, în funcție de specie (tabelul 11.8). Mecanismul eliberării este mixt, implicând acțiunea a cel puțin doi factori: acțiunea unor enzime litice, pe de o parte, iar pe de altă parte expansiunea blastocistului. O enzimă implicată în ecloziunea zonală este *blastolemaza* produsă de trofoblast la iepure. La șoarece a fost identificată o *lizină* produsă de epiteliul uterin. Expansiunea blastocistului se realizează prin hiperplazie celulară și prin acumulare de lichid blastocelic. Activitatea enzimatică are rol predominant în eliberarea blastocistului la scroafă, în timp ce la vacă, factorul predominant îl constituie expansiunea blastocistului. Ruperea zonei se realizează în plan ecuatorial permițând insinuarea blastocistului prin fisura creată. Odată cu eliberarea de zona pellucida începe nutriția zigotului cu substanțe din organismul matern (embriotrof sau „lapte uterin").

Elongația blastocistului

După eliberarea de zona pellucida, blastocistul urmează o fază rapidă de creștere și dezvoltare. În paralel cu dezvoltarea embrionară, la unele specii blastocistul intră într-o fază de alungire. La oaie și scroafă, această fază începe la 11 zile postestrus, iar la vacă, la 13 zile. La *vacă*, de exemplu, blastocistul trece de la o structură sferică cu un diametru de circa 3 mm în zina a 13-a la o structură filamentoasă de circa 25 cm lungime în ziua a 17-a. Această alungire se realizează prin hiperplazie celulară. Ca urmare, blastocistul se extinde în cornul uterin contralateral. Embrionul, care este prea mic comparativ cu straturile extraembrionare, rămâne în cornul ipsilateral corpului galben. La *scroafă*, un alt exemplu, blastociștii ating lungimea de 800–1 000 mm în ziua a 16-a. Această alungire rapidă a blastociștilor la scroafă coincide cu o producție crescută de estrogen de către blastocist și eliberare de calciu din epiteliul endometrial, care stimulează procesul de elongație. Intensitatea crescută a procesului de alungire crește șansele supraviețuirii prin desfășurarea unei suprafețe de contact mai mare cu epiteliul uterin. La *iapă*, blastocistul nu urmează un proces de elongație, rămânând în formă sferică până în a 17-a sau a 19-a zi, când ia forma lumenului uterin. Transmigrația de pe un corn uterin pe celălalt este rară la speciile monovulatorii (iapă și vacă), apărând însă la oaie și scroafă. La vacă, absența transmigrației poate constitui o problemă majoră în caz de superovulație, cu dezvoltarea de fetuși gemeni.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 11.8

Durata principalelor evenimente din perioda dezvoltării embrionare la speciile de animale de fermă (după E.S.E. Hafez, *Reproduction in farm animals*, 6th edition, Lea and Febiger, 1993)

Specificare	Specia			
	Iapă	Vacă	Oaie	Scroafă
Viabilitatea gameților (ore):				
Spermatozoid	72 – 120	30 – 48	30 – 48	34 – 72
Ovul	6 – 8	20 – 24	16 – 24	8 – 10
Stadiile dezvoltării embrionare (zile*):				
2-celule	1	1	1	0,6 – 0,8
4-celule	1,5	1,5	1,3	1
8 celule	3	3	1,5	2,5
Blastocist	6	7 – 8	6 – 7	5 – 6
Eliberarea blastocistului	8	9 – 11	7 – 8	6
Transportul blastocistului către uter:				
Ore	140 – 144**	72 – 84	66 – 72	46 – 48
Stadiul embrionar	Blastocist	8 – 16	8 – 16	4
Elongația blastocistului (zile)	Absentă	13 – 21	11 – 16	11 – 15
Inițierea placentației (zile)	37	22	15	13

* Zile după ovulație.
** Ovulul nefecundat rămâne în oviduct.

Transportul embrionului prin oviduct

Timpul petrecut de embrion în oviduct permite uterului pregătirea pentru rolul său nutritiv. Deplasarea embrionului din oviduct în uter este o funcție exclusiv maternă, controlată de factori care influențează activitatea musculară. A fost demonstrată prezența unui sistem adrenergic local a cărui activitate este influențată de estrogeni și progesteron. Prostaglandinele din grupul F par să inhibe tranzitul embrionului spre uter în timp ce prostaglandinele din grupul E par să accelereze acest tranzit. Ovulul este transportat spre uter indiferent dacă este fecundat sau nu. O excepție o constituie iapa, la care ovulul nefecundat rămâne în istm, unde degenerează lent, pe parcursul a câtorva luni.

IMPLANTAȚIA

Prin implantație (nidație) se înțelege procesul de fixare a blastocistului în/pe endometru. În vederea implantării, blastociștii parcurg următoarele etape: echidistanțarea preimplantatorie, pierderea zonei pellucida, fixarea și orientarea.

Echidistanțarea preimplantatorie

Blastociștii sunt distribuiți activ la distanțe egale pe lungimea coarnelor uterine, fenomen denumit echidistanțare. Echidistanțarea presupune distribuirea blastociștilor randomizat, pe lungimea întregului uter sau într-un singur corn uterin, sau într-o anumită zonă a unui corn uterin. În mecanismul echidistanțării, particularitățile contracțiilor uterine dețin principalul rol. Inițial, distribuirea este realizată de către undele peristaltice uterine cu originea în extremitatea oviductală a uterului. Pe măsură ce blastociștii cresc, ei inițiază contracții uterine peristaltice, care tind să-i separe echidistant. Acest mecanism operează numai la speciile la care blastociștii cresc apreciabil înainte de implantație (câine, pisică, dihor, nurcă și iepure).

Fixarea și orientarea blastocistului

Atât la speciile monotocice cât și la cele politocice fixarea și orientarea blastociștilor sunt specifice. De exemplu, la șobolancă și iepuroaică, blastociștii se *fixează* în zona antimezometrială (opusă *mezometrium*-ului) a lumenului uterin și se *orientează* cu butonul embrionar spre ligamentul mezometrium. La primate, fixarea poate fi considerată de tip antimezometrial, efectuându-se departe de ligamentele largi. Întrucât factorii care controlează implantația nu sunt identici cu cei care controlează placentația, este posibil ca la o specie fixarea să fie, de exemplu, antimezometrială, iar placenta să se dezvolte mezometrial. Se cunoaște foarte puțin despre factorii care determină specificitatea fixării și orientării. În cazul implantației centrale, simpla creștere în dimensiuni a blastocistului produce alăturarea acestei structuri celei a endometrului dar nu se cunoaște încă modul în care se realizează orientarea specifică. Este posibil ca în perioada de creștere, blastocistul să

Scanned with OKEN Scanner

adopte o formă specifică în stare să „simtă" endometrul, ipoteză infirmată de faptul că blastociştii plasaţi în această perioadă de creştere în mediu de cultură nu mai dezvoltă această formă specifică, în stare să „simtă". Direcţia fibrelor musculare şi forma lumenului uterului contribuie la fixarea specifică a blastocistului. De asemenea, forma blastocistului, răspunsul său la contracţiile miometrului şi adezivitatea specifică a trofoblastului, localizată specific pe anumite zone ale suprafeţei acestuia.

Fazele implantaţiei

Procesul implantaţiei implică următoarele faze: 1) apoziţia blastocistului (simpla juxtapunere/alăturare) a epitelului trofoblastului pe cel uterin); 2) adeziunea (asocierea funcţională a celor două epitelii), 3) penetrarea (pătrunderea) trofoblastului în profunzimea epiteliului uterin.

Apoziţia este realizată prin procesul de creştere a blastocistului dar şi de creşterea endometrului, care se mulează pe blastocist învăluindu-l. Permanentizarea apoziţiei se face când o porţiune aderentă sau „lipicioasă" a trofoblastului contactează epiteliul endometrial sau când trofoblastul contactează o zonă aderentă a endometrului. Adeziunea se produce la unele specii după un interval de timp de 12–24 de ore, iar la altele simultan cu apoziţia. Penetrarea constă în erodarea şi fagocitarea de către trofoblast a epiteliului uterin, la speciile la care implantaţia progresează dincolo de stratul superficial al endometrului, rozătoare şi primate. Acest proces invaziv este însoţit de transformarea şi proliferarea celulelor stromale uterine în vecinătatea blastocistului, ceea ce este cunoscut sub numele de *decidualizare.*

Întârzierea implantaţiei

La scroafă, implantaţia începe la circa 13 zile de la estrus fiind completă la 18–24 de zile. La iapă, implantaţia începe la 24–40 de zile[11].

La unele specii, după atingerea stadiului de blastocist, zigotul reduce ritmul dezvoltării, iar perioada de preimplantare se prelungeşte peste limitele normale. Această prelungire a perioadei de preimplantare este provocată de modificarea unor condiţii din tractul genital. Şoricioaicele şi şobolancele împerecheate post-partum întârzie implantaţia câteva zile dacă alăptează de un număr suficient de mare de pui. Dacă puii sunt retraşi ori se aplică tratament cu estrogeni, implantaţia se produce după maximum 24 de ore. Mecanismul întârzierii implantaţiei nu este pe deplin cunoscut. Se ştie că, în această situaţie, corpul galben se maturează mai târziu. Durata întârzierii este mult mai mare la specii sălbatice carnivore cum ar fi nevăstuica, jderul, bursucul (Hafez, 1993) şi căpriorul (Şonea, 1998)[12].

Tipuri de implantaţie

La om şi primate, implantaţia este de tip interstiţial, embrionul penetrând endometrul şi fixându-se în profunzimea acestuia. La căţea şi pisică, implantaţia este mai puţin invazivă, de tip excentric, trofoblastul pătrunzând într-o cută a endometrului unde realizează o legătură strânsă cu acesta. La speciile domestice de fermă, efectul invaziv al embrionului asupra endometrului este slab.

Recunoaşterea maternă a gestaţiei

Implantaţia permite produsului de concepţie un contact intim cu endometrul făcând posibile schimburile nutritive şi endocrine. Produsul de concepţie trebuie, însă, să semnalizeze mamei prezenţa sa în uter. Această semnalizare este necesară mamei pentru menţinerea corpului galben, secreţia de progesteron, dezvoltarea în continuare a endomentrului şi activitatea secretorie a acestuia. Perioada critică în care produsul de concepţie trebuie să semnalizeze mamei prezenţa sa în uter pentru a permite instalarea gestaţiei este denumită *recunoaşterea maternă a gestaţiei.* Dacă aceasta nu se realizează la momentul optim, uterul secretă $PGF_{2\alpha}$ cu acţiune luteolitică. Ulterior femela reintră în estrus şi gestaţia nu se instalează. Este dovedit că $PGF_{2\alpha}$ este produsă la vacă, oaie, iapă şi scroafă. Prezenţa produsului de concepţie inhibă secreţia uterină de $PGF_{2\alpha}$, ceea ce are efect luteostatic. Secreţia bazală de LH de către hipofiza anterioară este, de asemenea, esenţială pentru menţinerea şi funcţionarea corpului galben în timpul gestaţiei.

[11] Până la această vârstă embrionul se deplasează dintr-un corn uterin în celălalt (Al. Şonea, 1998, Teză de doctorat).

[12] La căprior (*Capreolus capreolus*) monta are loc în două etape: noiembrie–decembrie şi aprilie–iunie. La femelele montate în aprilie-iunie, embrionul îşi întrerupe dezvoltarea la scurt timp de la formarea sa, reluând-o în luna decembrie. Fenomenul nu apare şi la femelele montate în luna decembrie (Stela Zamfiescu şi Al. Şonea, 2004).

Scanned with OKEN Scanner

GASTRULAREA ŞI ORGANOGENEZA

Gastrularea este procesul prin care masa celulară internă, embrioblastul, formează trei straturi germinative: ectoderm (stratul extern), mezoderm (stratul mijlociu) şi endoderm (stratul intern). Organogeneza este procesul de formare a organelor. În timpul organogenezei, cele trei straturi germinative se subdivizează în grupuri mici de celule, din fiecare grup formându-se anumite organe (fig. 11.33).

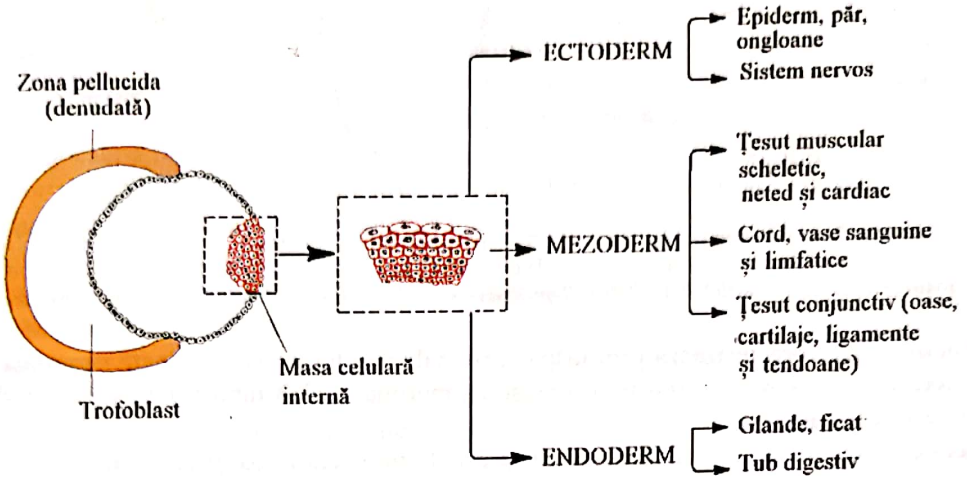


Figura 11.33. Organogeneza: organele şi ţesuturile provin din diferenţierea unuia dintre cele trei straturi embrionare: ectoderm, mezoderm şi endoderm. Straturile embrionare provin la rândul lor din masa celulară embrionară (după E.S.E. Hafez, redesenat şi modificat).

FIZIOLOGIA PLACENTEI

Placenta este organul de legătură între mamă şi făt. Placenta este asociată cu viviparitatea. La vivipare, embrionul nu conţine suficiente rezerve nutritive pentru a se hrăni până la fătare, astfel încât el trebuie să realizeze legături funcţionale cu ţesutul matern. Placenta este legătura anatomohistologică şi funcţională realizată în scopul asigurării schimburilor de substanţe între embrion şi organismul matern. În alcătuirea placentei intră o porţiune fetală (provenită din membranele extraembrionare, respectiv, corion) şi una maternă (uterină). Porţiunea fetală a placentei se comportă ca o homogrefă deoarece, deşi este diferită genetic de mamă, din motive necunoscute nu este rejectată de către sistemul imun matern în timpul perioadei de gestaţie. Substanţele care trec din curentul sangvin matern în cel fetal trebuie să traverseze endoteliul vascular matern, ţesutul conjunctiv şi epiteliul endometrului uterin, trofoblastul, ţesutul conjunctiv şi endoteliul vascular fetal. Placenta este pe deplin formată când a fost realizat majoritatea contactului între endometru şi corioalantoidă. O mare parte din perioada de gestaţie se desfăşoară înaintea realizării acestei condiţii, făcând dificilă stabilirea cu exactitate a momentului încheierii perioadei de implantaţie şi a debutului perioadei placentare de dezvoltare a noului organism.

TIPURI DE PLACENTĂ

Una din funcţiile de bază ale placentei transportul de substanţe între organismul matern şi cel fetal. Acest transport este eficientizat pe două căi principale:

1) creşterea suprafeţei de contact între ţesutul matern şi cel fetal,

2) diminuarea grosimii şi numărului ţesuturilor care separă sângele fetal de cel matern.

Creşterea suprafeţei de contact este realizată prin formarea vilozităţilor coriale, a căror distribuţie constituie unul din criteriile de clasificare a placentelor. După acest criteriu se disting 4 tipuri de placente (fig. 11.34): *difuză*, *cotiledonară*, *zonară* şi *discoidală*.

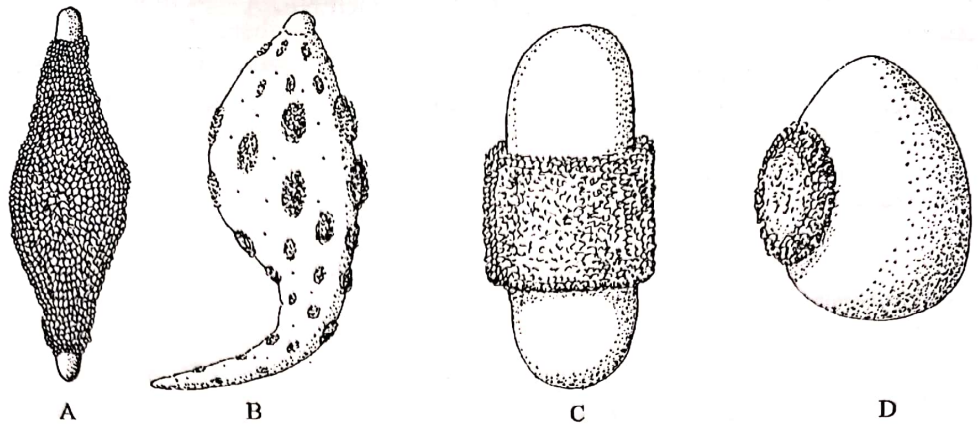


Figura 11.34. Tipuri anatomice de placentă: A – placentă difuză (la suine şi cabaline); B – placentă cotiledonară, la rumegătoare; C – placentă zonară, la căţea şi pisică; D – placentă discoidală, la primate, şobolancă, şoricioaică, iepuroaică (după E.S.E. Hafez, *Reproduction and breeding technology in laboratory animals*).

Placenta *difuză* se caracterizează prin răspândirea vilozităţilor coriale pe toată suprafaţa corionului în contact cu mucoasa uterină, vilozităţile fiind reduse ca mărime şi slab ramificate. Acest tip de placentă se întâlneşte la cabaline şi suine.

Placenta *cotiledonară* se caracterizează prin prezenţa unor vilozităţi mari şi ramificate, răspândite pe suprafeţe limitate ale corionului, denumite *cotiledoane*. Cotiledoanele se dezvoltă pe zone specifice ale endometrului denumite *caruncuti*, combinaţia celor două structuri fiind numită *placentom*. Numărul placentoamelor este cuprins între 70 şi 120. Acest tip de placentă se întâlneşte la rumegătoare (vacă, bivoliţă, oaie, căprioară etc.).

Placenta *zonară* se caracterizează prin răspândirea vilozităţilor pe o bandă limitată circulară în zona ecuatorială a sacului corionic. Această bandă poate înconjura complet fetusul (la căţea şi pisică) sau incomplet (la ursoaică).

Placenta *discoidală* se caracterizează prin repartizarea vilozităţilor pe o zonă limitată de formă circulară (disc). Acest tip de placentă se întâlneşte la mamifere insectivore, liliac, rozătoare, primate, şi poate să apară sub forma unui singur disc (monodiscoidală) ca la om, babuin, cimpanzeu, şobolan, şoarece etc., sau sub forma a două discuri separate (bidiscoidală) ca la *Rhesus*.

După numărul de ţesuturi care intră în componenţa „barierei" placentare dintre sângele matern şi cel fetal se disting următoarele tipuri de placente: *epiteliocorială*, *sindesmocorială*, *endoteliocorială* şi *hemocorială*. Denumirea fiecărui tip provine de la numele ţesuturilor matern şi fetal care vin în contact direct.

Placenta *epiteliocorială* este tipul de placentă la care epiteliul uterin intră în contact cu corionul. Ţesuturile care separă sângele fetal de cel matern sunt: epiteliul corial, ţesutul conjunctiv şi endoteliul capilar fetal, epiteliul, ţesutul conjunctiv şi endoteliul capilar uterin. Asocierea celor două componente placentare, maternă şi fetală, nu este foarte strânsă, între epiteliul uterin şi corion existând spaţii pline cu „lapte uterin". Acest tip de placentă este obişnuit difuz şi se întâlneşte la suine, cabaline şi delfin.

Placenta *sindesmocorială* este asociată tipului cotiledonar şi se caracterizează prin aceea că epiteliul uterin este erodat, astfel încât corionul vine în contact cu ţesutul conjunctiv endometrial. În afara placentoamelor epiteliul uterin rămâne intact. Acest tip de placentă se întâlneşte la majoritatea rumegătoarelor.

Placenta *endoteliocorială* este asociată tipului zonar şi se caracterizează prin absenţa epiteliului şi a ţesutului conjunctiv endometrial astfel încât corionul vine în contact direct cu endoteliul capilarelor uterine. Capilarele complet înconjurate de vilozităţile coriale se lărgesc formând cavităţi sinusoidale largi, care conţin cantităţi însemnate de sânge. Acest tip de placentă se întâlneşte la specii de câine, pisică, urs, liliac, leneş, cârtiţă şi chiţoran.

Placenta *hemocorială* este tipul de placentă care asigură cea mai strânsă relaţie între organismul fetal şi cel matern, endoteliul capilarelor materne fiind distrus (alături de ţesutul conjunctiv şi cel epitelial), sângele matern scăldând direct epiteliul corial. Acest tip de placentă se întâlneşte la unele rozătoare, lagomorfe şi primate.

Scanned with OKEN Scanner

La unele specii, cum ar fi şobolanul şi iepurele, corionul poate fi erodat, astfel încât sângele matern este în contact direct cu endoteliul capilarelor fetale, constituind placenta de tip *hemoendotelial*.

FUNCŢIILE PLACENTEI

Principalele funcţii ale placentei sunt: 1) transport, 2) stocare, 3) metabolism, 4) „barieră", 5) biosinteză endocrină.

Transportul de substanţe între organismul matern şi cel fetal este funcţia de bază a placentei. Funcţia de transport este impusă de faptul că produsul de concepţie nu deţine suficiente rezerve nutritive care să-i asigure creşterea şi dezvoltarea până la fătare. Produşii de catabolism ai fetusului sunt deversaţi în sângele matern pe aceeaşi cale a placentei. Mecanismele de transport sunt variate în funcţie de natura substanţei ce trebuie transportată: difuziune simplă pentru transportul moleculelor mici în direcţia gradientului de concentraţie, transport activ cu ajutorul pompelor ionice, pentru transportul substanţelor contra gradientului de concentraţie, fagocitoză şi pinocitoză.

Gazele respiratorii sunt transportate prin difuziune simplă şi difuziune facilitată (vezi *Sistemul respirator*, *Respiraţia la făt şi nou-născut*).

Multe *substanţe nutritive* cum ar fi glucoza, electroliţii şi vitaminele sunt transportate pe bază de sisteme carrier localizate în celulele trofoblastului. Acizii graşi volatili sunt transportaţi prin difuziune simplă. *Proteinele* ca atare nu sunt transportate. *Aminoacizii*, în schimb, sunt transportaţi activ, regăsindu-se în concentraţii mai mari în sângele fetal decât în sângele matern. *Imunoglobulinele* sunt transportate la om şi unele specii de animale, dar nu şi la animalele de fermă. Diferenţele sunt dictate de particularităţile structurale ale placentei. *Vitaminele liposolubile* traversează cu greutate placenta fapt pentru care la fătare concentraţia acestora este mai mare în sângele matern decât în cel fetal. *Hormonii* cu moleculă relativ mare, cum ar fi hormonii tiroidieni, hormonul tireotrop sau insulina, traversează placenta în cantităţi nesemnificative. Cortizolul, în schimb, traversează cu uşurinţă placenta la multe specii, nu, însă, la capră şi oaie. Progesteronul şi estrogenii (estrona, 17β-estradiolul), de asemenea, traversează cu uşurinţă placenta.

Placenta serveşte şi ca organ de **depozit** dar în prezent se cunoaşte puţin despre această funcţie. Placenta conţine cantităţi mari de glicogen sintetizat în principal din glucoza maternă. Fructoza reprezintă 70–80% din glucidele sângelui fetal, comparativ cu glucoza care predomină în sângele matern. Lipidele sunt depozitate în cantităţi mici, iar unele vitamine şi hormoni, în cantităţi mai mari. Vitaminele liposolubile sunt depozitate în placentă probabil datorită solubilităţii lor. Vitamina C este stocată în placentă în cantităţi variabile cu cantitatea ingerată de mamă. Concentraţia vitaminei C este de două ori mai mare în venele ombilicale decât în artere şi mai ridicată în sângele fetal decât în cel matern.

Unele substanţe sunt activ transformate de către ţesutul placentar constituind **funcţia metabolică** a placentei: glicogenul, lipidele neutre şi fosfolipidele sunt sintetizate în placentă. Glucoza poate fi convertită la fructoză sau oxidată până la acid lactic, iar diferiţi produşi intermediari ai ciclului Krebs (cum ar fi acidul piruvic) pot fi oxidaţi până la bioxid de carbon şi apă.

Pentru **funcţia endocrină** a placentei vezi subcapitolul *Hormonii placentari*.

NUTRIŢIA PRODUSULUI DE CONCEPŢIE

Pe parcursul dezvoltării intrauterine, produsul de concepţie trece prin mai multe stadii evolutive şi beneficiază de următoarele modalităţi de nutriţie:

– nutriţie *autotrofă*, în perioada dezvoltării sub încorsetarea membranei pellucida, pe baza rezervelor energetice din vitelus;

– nutriţie *embriotrofă*, după pierderea membranei pellucida, pe baza substanţelor nutritive din secreţiile uterine, în perioada de blastocist;

– nutriţie *histotrofă*, pe baza substanţelor nutritive rezultate din liza celulelor epiteliului uterin, în perioada de implantaţie;

– nutriţie *hemotrofă*, pe baza substanţelor nutritive din sânge, de la formarea placentei până la fătare.

Scanned with OKEN Scanner

GESTAȚIA ȘI PARTURIȚIA

Gestația este starea fiziologică a femelei caracterizată de dezvoltarea în uterul acesteia a produsului sau produșilor de concepție. Cu puține excepții (*Monotremata*) mamiferele sunt vivipare, adică dezvoltarea embrionară și fetală se efectuează complet în uter.

Durata gestației este intervalul de timp de la *service*-ul fertil la parturiție (tabelul 11.9). Această durată este determinată genetic (în funcție de specie, rasă), dar este influențată de factori maternali, fetali, de mediu și individuali.

Tabelul 11.9

Durata gestației la diferite specii de animale (după E.S.E. Hafez, *Reproduction and breeding technics for laboratory animals*, 1970, E.S.E. Hafez, *Reproduction in farm animals*, 1993 și Al. Șonea, *Fiziologia reproducției* în *Fiziologia animalelor domestice*, 1998)

Specia	Durata gestației (limite, în zile)	Specia	Durata gestației (limite, în zile)
Vacă	276 – 292[13]	Cobăiță	65 – 70
Bivoliță	300 – 315	Hamster auriu	16
Oaie	140 – 159	Șobolancă	21 – 23
Capră	142 – 164	Șoaricioaică	19 – 20
Scroafă domestică	102 – 128	Nutrie	120 – 134
Scroafă sălbatică	124 – 140	Nurcă	40 – 75
Iapă	334 – 344[14]	Dihor	42
Măgăriță	348 – 390	Vulpe argintie	50 – 61
Pisică	56 – 65	Cimpanzeu	223 – 249
Cățea	58 – 63	*Rhesus*	156 – 180
Iepuroaică domestică	26 – 36		

Factori materni. La șoricioaicele și șobolancele montate în perioada de lactație, gestația se prelungește cu 1–7 zile. Vârsta femelei influențează durata gestației la multe specii. La juninci, durata gestației este ușor mai redusă decât la vaci adulte. La oile în vârstă de peste 8 ani, durata gestației este mai lungă cu două zile față de normal (cifrat la 146–148 zile, după Stela Zamfirescu și Al. Șonea, 2004).

Factori fetali. Cu excepția scroafei există o relație de proporționalitate inversă între durata gestației și numărul fetușilor. La vacă, gestația gemelară determină prelungirea duratei de gestație cu 3–6 zile. Sexul fetușilor influențează, de asemenea, durata gestației: viteii de sex mascul determină prelungirea gestației cu cel puțin 3 zile. Rasa fetușilor influențează durata gestației de exemplu la vacă, fapt dovedit prin transferul de embrioni la rase cu durata gestației mai mică decât a donorului și vice versa. Factori genetici influențează durata gestației la diferite rase de oi. La șoareci, fetușii cu masă corporală mai mare determină scurtarea gestației.

Factori de mediu. Unul dintre factorii de mediu care influențează durata gestației este sezonul: la iepele gestante vara sau toamna, durata gestației este semnificativ mai redusă decât a celor gestante la începutul sezonului de împerechere, primăvara. Densitatea excesivă la șoricioaică și temperatura ambiantă scăzută la șobolancă scad perioada de gestație.

Prelungirea perioadei de gestație se face în special pe seama întârzierii implantației.

ECHILIBRUL HORMONAL AL GESTAȚIEI

Odată cu dezvoltarea placentei și a glandelor endocrine ale fetusului se instalează o interferență organică și funcțională între placentă, fetus și mamă. Pentru menținerea gestației sunt necesari *estrogenii* și *progesteronul* ovarieni și placentari și gonadotropinele.

[13, 14] Limite în funcție de rasă.

Scanned with OKEN Scanner

Estrogenii

La iapă, concentrația plasmatică a estrogenilor rămâne scăzută pe parcursul primelor trei luni de gestație, crește constant atingând un *peak* între lunile a noua și a unsprezecea apoi scade rapid la fătare (fig. 11.35). La scroafă, rata de excreție urinară a estrogenilor prezintă o creștere între a II-a și a V-a săptămână de gestație, apoi o scădere între a V-a și a VIII-a săptămână, urmată de o creștere rapidă, atingând un vârf la parturiție, după care scade rapid. La vacă, vârful excreției de estrogeni (17β-estradiol și, într-o măsură mai redusă, estronă) apare în luna a IX-a de gestație.

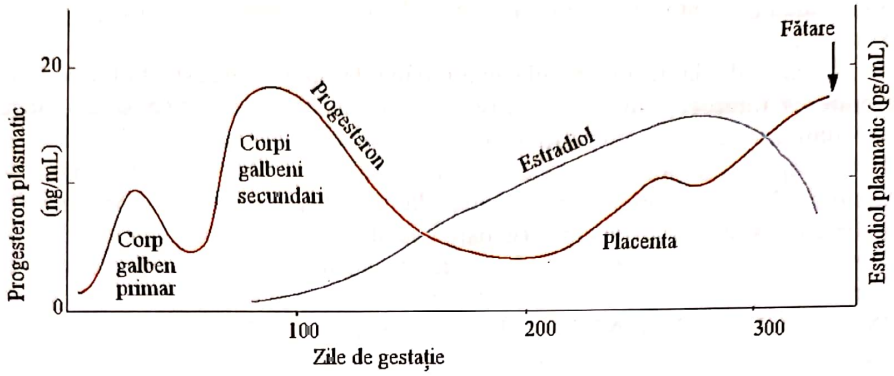


Figura 11.35. Evoluția nivelurilor sanguine ale estrogenilor și progesteronului în timpul gestației la iapă. Nivelul secreției de progesteron prezintă două vârfuri: unul determinat de secreția corpului galben primar, iar celălalt determinat de secreția corpilor galbeni secundari. După 150 zile de gestație, nivelul secreției de progesteron este menținut ridicat de către secreția placentară. Secreția de estrogen prezintă un nivel scăzut în primele trei luni de gestație, crește apoi progresiv atingând un vârf între lunile 9–11, scăzând rapid la fătare. De remarcat că la fătare nivelul estrogenilor este scăzut în timp ce nivelul progesteronului se menține încă ridicat (după E.S.E. Hafez).

Progesteronul

Progesteronul este necesar pentru menținerea embrionului înainte și după implantație. Ovariectomia înainte de implantație determină moartea blastocistului. Ovariectomia după implantație, în prima treime a perioadei de gestație conduce la resorbția fetușilor sau la avort la majoritatea speciilor.

Ovarul ca sursă principală de progesteron este esențial pentru menținerea gestației la șobolancă, șoaricioaică, hamster și iepuroaică. La aceste specii, cantitatea de progesteron sintetizat de placentă nu este suficientă pentru a menține gestația. Speciile de câini, pisici, cobai și primate nu avortează dacă ovariectomia este efectuată în a doua jumătate sau ultima treime a gestației. La aceste specii, placenta produce suficient progesteron pentru menținerea gestației.

În cazul speciilor de fermă, exceptând iapa și oaia, corpul galben rămâne funcțional întreaga perioadă de gestație. Astfel, speciile de fermă pot fi clasificate în funcție de sursa de progesteron din ultima jumătate a gestației în specii dependente de progesteronul placentar (iapa, oaia) și specii dependente de progesteronul corpului galben (vaca, scroafa și capra).

Nivelul sanguin al progesteronului rămâne constant pe durata gestației la oaie și vacă, dar atinge o valoare ridicată la sfârșitul gestației la scroafă. La iapă, în primele 35 zile de gestație progesteronul plasmatic provine din secreția corpului galben primar. Un prim vârf al nivelului de progesteron apare în a treia lună de gestație. Deoarece acest vârf coincide cu un nivel ridicat al PMSG este probabil să fie determinat de secreția corpilor galbeni secundari. Aceste structuri mențin nivelul plasmatic al progesteronului ridicat până la a 150-a zi de gestație după care corpii galbeni secundari regresează. După a 150-a zi de gestație, placenta secretă suficient progesteron pentru menținerea gestației la iapă. Al doilea vârf al secreției de progesteron la iapă apare în ultimele două luni de gestație și este determinat, evident, de secreția placentară.

Hormonii gonadotropi

Între a 40-a și a 130-a zi de gestație în sângele matern la iapă, dar nu și în cel fetal, sunt prezente concentrații mari de eCG (PMSG). PMSG este secretat de celulele trofoblastului și nu de cele endometriale, cum greșit s-a considerat anterior. El are rol în luteinizarea de noi foliculi ovarieni și menținerea funcției secretorii a corpilor galbeni. Secreția bazală de hormoni gonadotropi hipofizari este, de asemenea, esențială în menținerea gestației.

Scanned with OKEN Scanner

STADIILE DEZVOLTĂRII NOULUI ORGANISM

În dezvoltarea intrauterină a noului organism se disting stadiile de *zigot*, *embrion* şi *făt*.

Stadiul de zigot este perioada de dezvoltare a noului organism de la amfimixie până la implantaţie. În acest stadiu se desfăşoară procesul de segmentaţie, cu trecerea prin substadiile de 2 celule, 4 celule, 8 celule, 16 celule, morulă, blastulă (sau blastocist) şi gastrulă.

Stadiul embrionar este perioada de dezvoltare a noului organism ce debutează cu schiţarea primordiilor organelor şi se încheie cu desăvârşirea caracterelor morfologice specifice (Drugociu ş.a., 1977) şi durează de la nidaţie până la formarea placentei (Bogdan ş.a., 1981). În această perioadă au loc procese de organogeneză şi formare a anexelor fetale.

Stadiul fetal durează de la formarea placentei până la fătare. Acest stadiu se caracterizează prin creşterea şi diferenţierea tuturor ţesuturilor şi organelor fetusului. **Creşterea** este mărirea numărului de celule şi a dimensiunilor celulare. **Diferenţierea** este procesul prin care celulele realizează structuri şi proprietăţi care le fac capabile să îndeplinească funcţii specifice. Gradul de dezvoltare a fetusului la fătare variază cu specia, nu cu durata gestaţiei: puii de cobai (la care gestaţia durează aproximativ 69 de zile) sunt mai dezvoltaţi la fătare decât cei de cimpanzeu (la care gestaţia durează 7,5 luni).

HORMONII IMPLICAŢI ÎN PREGĂTIREA, DECLANŞAREA ŞI DESFĂŞURAREA PARTURIŢIEI

Parturiţia (fătarea) este procesul fiziologic prin care fetusul şi anexele fetale sunt expulzate din cavitatea uterină la sfârşitul perioadei de gestaţie. Hormonii implicaţi direct în pregătirea, declanşarea şi desfăşurarea parturiţiei sunt estrogenii, prostaglandina $PGF_2\alpha$, oxitocina şi relaxina.

În ultima parte a gestaţiei, estrogenii încep să influenţeze musculatura uterină prin stimularea producerii de proteină contractilă care creşte potenţialul contractil al fibrelor musculare uterine şi prin stimularea formării de joncţiuni gap, care facilitează contracţia miocitelor pe baza unei mai intense comunicări între celule. În cele din urmă, uterul devine un organ contractil, iar cervixul se deschide permiţând trecerea fetusului. Tot estrogenii determină apariţia pe membranele miometrale a receptorilor pentru oxitocină.

Organul cheie cu rol de semnal al declanşării fătării este cortexul adrenal fetal. În maturarea acestei structuri, hipotalamusul şi hipofiza fetală joacă un rol important. Adrenalectomia sau hipofizectomia fetală determină prelungirea gestaţiei. Maturarea cortexului adrenal, condiţionată genetic, duce la sensibilizarea acestuia la acţiunea ACTH fetal şi la secreţia crescută de cortizol. Cortizolul fetal induce sinteza unor enzime placentare (17α-hidroxilaza şi C17-20 liaza) care comută sinteza placentară de progesteron pe cea de estrogeni. Acest proces apare în momente diferite *prepartum*, în funcţie de specie: 25–30 zile la bovine, 7–10 zile la porcine, 2–3 zile la ovine. Creşterea secreţiei de estrogeni determină secreţia placentară de prostaglandină $PGF_2\alpha$, hormonul cheie în iniţierea fătării. Sinteza de $PGF_2\alpha$ se intensifică pe baza creşterii concentraţiei de *acid arahidonic*, precursorul acesteia. Rolul estrogenilor în acest proces constă probabil în intensificarea sintezei de *fosfolipază A* cu rol în hidroliza fosfolipidelor şi eliberarea acidului arahidonic. $PGF_2\alpha$ este eliberată imediat, fără a mai fi stocată. $PGF_2\alpha$ acţionează asupra miometrului determinând eliberarea Ca^{2+} şi cuplarea actinei cu miozina, ceea ce duce la contracţie musculară. $PGF_2\alpha$ acţionează şi asupra cervixului determinând relaxarea şi dilatarea acestuia prin dezagregarea fibrelor de colagen şi formarea de glucozaminoglicani, cu acelaşi rol în dezagregarea fibrelor de colagen.

La unele animale (vacă, oaie, căţea), $PGF_2\alpha$ determină şi regresia corpului galben, cu 24–36 ore înaintea declanşării fătării, ceea ce duce la scăderea completă a progesteronemiei cu 12–24 ore înaintea fătării. Deşi la unele specii scăderea progesteronului este esenţială pentru fătare, trebuie menţionat că numai acest fenomen *per se* nu poate iniţia fătarea. Responsabilă de iniţierea fătării este $PGF_2\alpha$, care iniţiază atât luteoliza, cât şi contracţiile miometrului. În plus, la iapă şi primate, fătarea este declanşată chiar şi în condiţiile unei secreţii intense de progesteron. În acest caz, $PGF_2\alpha$ este capabilă să anihileze efectele progesteronului asupra uterului: inhibarea contracţiilor uterine şi contracţia cervixului.

Oxitocina este un alt important hormon implicat direct în fătare. Estrogenii induc formarea de receptori de oxitocină în miometru. Eliberarea neurohipofizară de oxitocină are loc prin excitarea de către fetusul angajat în bazin a receptorilor senzitivi din tractul genital (reflexul Ferguson). Efectul oxitocinei asupra miometrului în timpul desfăşurării parturiţiei este sinergic cu al $PGF_2\alpha$.

Scanned with OKEN Scanner

Relaxina are rol în pregătirea parturiției. La vacă şi scroafă, relaxina este secretată de către corpul galben din care este eliberată de către $PGF_2\alpha$ prin acțiunea sa luteolitică. La alte specii (câine, pisică, iapă), placenta este cea care sintetizează relaxină. La aceste specii, relaxina este sintetizată în cantități mari încă din prima parte a gestației, având probabil efect sinergic cu al progesteronului în menținerea gestației. Premergător parturiției, relaxina determină relaxarea ligamentelor interpubiene ca şi a celorlalte ligamente şi a musculaturii asociate canalului pelvian, ceea ce permite lărgirea acestuia de către fetus. Alături de invelitorile fetale, fătul acționează ca o pană, contribind la deschiderea conductelor genitale.

SEMNE PRODROMALE ALE PARTURIȚIEI

Prin semne prodromale ale parturiției se înțelege totalitatea modificărilor morfologice, fiziologice şi comportamentale care premerg fătarea şi pe baza cărora se poate aprecia momentul când aceasta va avea loc.

Modificările *morfologice* sunt reprezentate de: edematierea vulvei, turgescență şi deseori edem mamar însoțit sau nu de edem subabdominal şi perineal (fenomenul de cernere – la iapă, după Al. Şonea, 1998), relaxarea articulațiilor bazinului prin acțiunea relaxinei dar şi prin acțiunea congestivo-infiltrativă a estrogenilor.

Modificările *fiziologice* constau în apariția secreției colostrale, lichefierea şi scurgerea glerei cervicale, intensificarea schimburilor metabolice reflectată în modificarea temperaturii corporale centrale, a frecvenței respiratorii, a frecvenței cardiace etc.

Modificările *comportamentale* constau în apariția unor stări de agitație mai mult sau mai puțin pronunțate, refuzul hranei, nelinişte, trecerea repetată din decubit în staşiune şi invers, micțiuni frecvente, scuturarea cozii, transpirație pronunțată etc.

STADIILE PARTURIȚIEI

Sadiul I: dilatarea cervixului

Debutul parturiției constă în *dilatarea cervixului* şi *inițierea contracțiilor peristaltice ale uterului*. Acestea sunt realizate prin acțiunea sinergică a scăderii progesteronemiei şi a creşterii concentrației plasmatice a relaxinei, estrogenilor şi prostaglandinei $PGF_2\alpha$. În acest stadiu, oxitocina nu participă la parturiție.

Cervixul suferă fenomene de infiltrație datorită cărora rigiditatea sa scade. Deschiderea cervixului are la bază două cauze: contracția miometrului, contracție ce se propagă peristaltic asupra cervixului tinzând să-l deschidă, şi forța de presiune excentrică din ce în ce mai puternică exercitată de fetus şi pungile fetale asupra orificiului uterin al cervixului care treptat se deschide. Prin orificiul deja format pătrund apoi învelitorile fetale cu lichidul alantoidian şi amniotic („punga apelor") care dilată treptat canalul cervical. În stadiul de deschidere a cervixului, la speciile mari se produce şi „acomodarea" fătului, care constă în rotirea în jurul axului său longitudinal pentru a ajunge la poziția favorabilă fătării. În principal, acest stadiu este realizat de către **contracțiile uterine**.

Stadiul II: expulzarea fătului

Acest stadiu durează de la dilatarea completă a cervixului până la eliminarea fătului. Asocierea contracțiilor abdominale celor uterine marchează începutul acestui stadiu. În acest stadiu are loc extensia membrelor anterioare ale fătului, iar capul este aşezat pe ele formând „conul fetal" care uşurează angajarea sa în canalul uterin. În prezentarea posterioară, conul fetal este format de membrele posterioare întinse. Punga apelor apare în vagin şi vulvă. Deseori alantocorionul se rupe, o parte din lichidele fetale scurgându-se la exterior, lubrifiind mucoasa vaginală. Contracțiile abdominale şi uterine puternice determină expulzarea fătului. Odată cu deschiderea cervixului şi angajarea fetusului în canalul cervical, rolul contracțiilor uterine în parturiție diminuă. **Presa abdominală**, realizată prin contracția muşchilor abdominali devine principala forță implicată în procesul parturiției. Eforturile parturientei sunt deosebit de mari la trecerea capului, a centurii scapulare şi a centurii pelviene a fătului. Trecerea fătului determină excitarea receptorilor mucoasei cervicale şi vaginale ceea ce are ca efect eliberarea reflexă de oxitocină. Oxitocina măreşte amplitudinea şi frecvența contracțiilor uterine şi intensifică eliberarea $PGF_2\alpha$ care la rândul ei intensifică contracțiile uterine şi dilată cervixul.

Stadiul III: expulzarea placentei

După expulzarea fetusului intervine o pauză de câteva minute după care contracțiile uterine se reiau. Aceste contracții au durată şi intensitate mai mică decât cele de expulzare a fătului, nu sunt însoțite de

Scanned with OKEN Scanner

contracţii abdominale şi sunt întrerupte de pauze mai lungi. În acest stadiu, eforturile parturientei încetează. Vilii coriali se desprind din criptele maternale. Sub acţiunea contracţiilor uterine are loc eliminarea placentei şi a membranelor fetale, după care contracţiile uterine încetează. În tabelul 11.10 este prezentată durata medie a celor trei stadii ale fătării la speciile de fermă.

Tabelul 11.10

Durata medie, în ore, a celor trei stadii ale parturiţiei la animalele de fermă (E.S.E. Hafez, *Reproduction in farm animals*, 6th edition, Lea and Febiger, 1993, după Steven şi Samuel, 1975)

Specia	Stadiile parturiţiei		
	I Dilatarea cervixului	II Expulzarea fătului (fetuşilor)	III Expulzarea placentei (placentelor)
Iapă	1 – 4	0,2 – 0,5	1
Vacă, bivoliţă	2 – 6	0,5 – 1,0	6 – 12
Oaie	2 – 6	0,5 – 2,0	0,5 – 8
Scroafă	2 – 12	2,5 – 3,0	1 – 4

Forţele care participă la eliminarea fătului. În timpul fătării, asupra fătului acţionează contracţiile uterine şi contracţiile muşchilor abdominali. *Contracţiile uterine* în timpul fătării sunt peristaltice, involuntare, ritmice, intermitente şi progresive. Ele constituie principala forţă în declanşarea parturiţiei. La începutul parturiţiei au o frecvenţă şi intensitate mai redusă, intensificându-se progresiv. Au intensitate maximă în timpul expulzării fătului. În pauzele dintre contracţii pereţii uterului se relaxează parţial menţinându-se într-un *tonus* mult mai ridicat comparativ cu cel din timpul gestaţiei. Acest tonus uterin ridicat are rolul de a menţine fetusul în poziţia câştigată, împiedicând revenirea lui la poziţia iniţială. *Contracţia muşchilor abdominali* (*presa abdominală*) are rol deosebit în perioada de expulzare a fetusului.

ELIMINAREA LOŞIILOR

Loşiile (sau lohiile) sunt o masă fluidă alcătuită din amestec de lichide şi fragmente anexiale neeliminate, sânge provenit din vasele ombilicale rupte în timpul expulzării fetusului, detritusuri celulare provenite în urma proceselor degenerative, mucus secretat de glandele uterine. Această masă fluidă se elimină din tractusul genital după fătare. La majoritatea speciilor loşiile au iniţial o culoare roşie-brună datorată infiltraţiilor cu sânge după care se decolorează treptat devenind gălbui, transparente, cu aspect mucos şi în cantităţi tot mai reduse.

PERIOADA PUERPERALĂ

Perioada de timp de la fătare până la restabilirea stării fiziologice anterioare gestaţiei se numeşte *perioadă puerperală*. La speciile la care se practică reînsămânţarea imediat după reluarea ciclurilor estrale (iapă, vacă), perioada puerperală este definită ca perioada de timp de la fătare la apariţia primului ciclu estral fertil. La speciile sezoniere (oaie, capră) activitatea ovariană postpartum este suspendată până la următorul sezon de împerechere. În perioada puerperală au loc involuţia uterină şi reluarea ciclurilor estrale.

Involuţia uterină

Restaurarea funcţiei şi dimensiunilor uterului caracteristice stării negestante se numeşte *involuţie uterină*. Procesul constă în reducerea volumetrică a uterului, stoparea invaziei bacteriene şi regenerarea endometrului. Involuţia uterină se datorează, ca şi eliminarea loşiilor, contracţiilor miometriale. Aceste contracţii sunt determinate de o secreţie susţinută de $PGF_2\alpha$ după parturiţie, secreţie care creşte tonusul uterin favorizând involuţia. Reducerea dimensională se realizează prin procese de aplazie a fibrelor musculare, resorbţia şi atrofia vaselor sanguine de neoformaţie şi restructurarea glandelor uterine. Concomitent, colul uterin se reconturează, închizându-se complet după terminarea involuţiei uterine. Consecutiv involuţiei uterine şi scurtării ligamentelor largi, aparatul genital revine treptat în cavitatea pelviană. Efectul invaziei bacteriene din timpul parturiţiei este stopat prin mecanisme uterine de apărare

Scanned with OKEN Scanner

antiinfecţioasă, printre care infiltraţia limfocitară. Regenerarea endometrului este mai rapidă la speciile cu placentă difuză decât la cele cu placentă cotiledonară. Endometrul este complet regenerat între a doua şi a treia săptămână de la fătare la iapă şi scroafă, şi între a patra şi a cincia, la rumegătoare.

Reluarea ciclurilor estrale se face diferit în funcţie de specie. Estrusul şi ovulaţia sunt obişnuit suspendate în timpul lactaţiei (anestru postpartum) la câteva specii de mamifere dar efectul inhibitor al lactaţiei este parţial sau complet anihilat la speciile de fermă prin selecţie, nutriţie corespunzătoare şi îngrijire.

La vacă, involuţia uterină durează în medie 45 zile (cu limite între 32 şi 45), iar reluarea ciclurilor estrale are loc în medie la 30 zile (10–110 zile) de la fătare. La oaie, involuţia uterină durează în medie 27 zile. La scroafă, involuţia uterină durează 21–28 zile, iar reluarea ciclurilor estrale are loc la 4–8 zile de la înţărcarea purceilor.

PARTICULARITĂŢI ALE REPRODUCŢIEI LA PĂSĂRI[14]

COMPONENTELE OULUI DE PASĂRE ŞI ROLURILE ACESTORA

În alcătuirea oului intră trei mari componente diferite structural şi chimic: masa centrală de vitelus (gălbenuşul), albumenul (albuşul) şi coaja (fig. 11.36). Masa centrală de vitelus reprezintă aproximativ 1/3 din masa oului şi este echivalentă cu ovulul de mamifer. La exterior, ovulul ester acoperit de membrana perivitelină. O mică fracţiune din masa sa citoplasmatică este reprezentată de *blastodisc* (sau *blastoderm* dacă oul este fecund), sub forma unui spot gri-albicios, cu un diametru de circa 3 mm, care conţine pronucleul femel haploid. Spre deosebire de mamifere, la păsări, femelele sunt purtătoare ale sexului heterogametic. Discul germinal pluteşte într-un con de vitelus albicios, care se prelungeşte spre profunzimea vitelusului terminându-se cu *latebra*. Compoziţia chimică a vitelusului albicios diferă de cea a restului de vitelus. Rolul vitelusului este de a asigura materialul pentru embriogeneză. Din punct de vedere chimic, vitelusul este o masă heterogenă de proteine, lipide, pigmenţi şi substanţe anorganice. Lipidele se află sub formă emulsionată. În jurul gălbenuşului, reprezentând aproximativ 2/3 din masa oului, se află un strat de albumen în structura căruia se disting trei zone produse, probabil, prin rotaţia oului în oviduct. Albumenul are în compoziţia sa numeroase proteine (peste 40 descoperite până în prezent, tabelul 11.11). Înconjurând embrionul în dezvoltare, albumenul constituie o manta cu rol de a preveni deshidratarea acestuia şi de a furniza substanţe necesare în ultima parte a dezvoltării embrionare. Alte proteine din compoziţia albumenului au roluri specifice: bactericide, enzimatice etc.

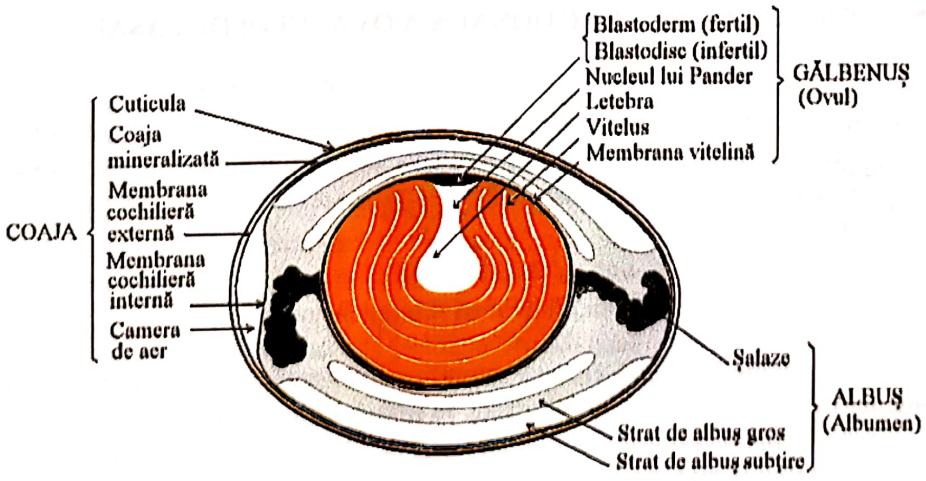


Figura 11.36. Componentele oului de pasăre (după A. Chauveau, 1905, şi E.S.E. Hafez, 1993, redesenat şi modificat).

[14] Datorită importanţei lor economice, în acest capitol sunt furnizate date privitoare în principal la speciile găină şi curcă.

Tabelul 11.11

Principalele proteine din compoziția albumenului de găină și proprietățile lor biologice (după E.S.E. Hafez, *Reproduction in farm animals*, 6th edition, Lea and Febiger, 1993)

Proteina	Procentul	Masa moleculară (D)	Proprietățile biologice
Ovalbumină	54,0	46 000	
Ovotransferină	12 – 13	76 600 – 86 000	Leagă fier, cupru, magneziu, zinc; au efect bacteriostatic
Ovomucoid	11,0	28 000	Inhibă tripsina
Globuline	8,0	36 000 – 45000	
Lizozim	3,4 – 3,5	14 300 – 17 000	Lizează bacterii
Ovomucină	1,5 – 2,9		Hemaglutinare antivirală
Flavoproteine	0,8	32 000 – 36 000	Leagă riboflavină
Ovomacroglobulină	0,5	760 000 – 900 000	
Ovoglicoproteină	0,5 – 1,0	24 400	
Ovoinhibitor	0,1 – 0,5	44 000 – 49 000	Inhibă proteaze digestive
Avidină	0,05	68 300	Leagă biotină
Inhibitor de papaină	0,1	12 700	Inhibă proteaze, papaina și ficina

Coaja este alcătuită din trei structuri: membranele cochiliere, partea mineralizată a cojii și cuticula. Membranele cochiliere sunt alcătuite din proteine fibroase. Împreună, cele două membrane cochiliere au o grosime de aproximativ 70 µm. La extremitatea bombată a oului, între cele două membrane cochiliere se află camera cu aer. Din punct de vedere funcțional, membranele cochiliere asigură suportul morfologic pe care se realizează mineralizarea: fibre proteice din acestea penetrează în profunzimea cojii asigurând matricea organică a cojii mineralizate. De asemenea, membranele cochiliere se opun invadării oului de către bacterii. Coaja mineralizată a oului are o grosime de aproximativ 350 µm și are în compoziția sa cristale de calcită (carbonat de calciu). Perpendicular pe suprafața sa, coaja este străbătută de numeroși pori care permit trecerea moleculelor gazoase. De asemenea, coaja constituie o barieră fizică împotriva diferitelor substanțe care pot afecta micromediul embrionar, constituie suportul mecanic pentru menținerea orientării componentelor interne ale oului și furnizează calciu embrionului. Cuticula are structură proteică. Ea are rolul de a reduce pierderile de apă și de a preveni contaminările bacteriene.

ORGANIZAREA FUNCȚIONALĂ A OVARULUI DE PĂSĂRI

La păsări, ca și la mamifere, în timpul embriogenezei se formează două ovare și două oviducte. La păsări, însă, ovarul și oviductul drept își întrerup dezvoltarea sub influența inhibitoare a unei substanțe produse de canalele Müller. Astfel, numai ovarul stâng va deveni funcțional. Ovarul este alcătuit dintr-o medulară, care conține țesut conjunctiv, vase de sânge și nervi, și o corticală. Corticala conține ovogonii, din care se formează ovocite.

Foliculogeneza și ovogeneza

La pubertate, ovarul stâng începe să crească semnificativ în greutate, ajungând, la găină, de la 0,5 g la 40–60 g. Creșterea în greutate a ovarului se datorează, în principal, foliculilor ovarieni în curs de dezvoltare (4–6 foliculi). La creșterea deplină, un folicul matur atinge o greutate de circa 20 g și un diametru de circa 40 mm. Dintre miile de foliculi care intră în cursa procesului de creștere, majoritatea ating doar dimensiuni de 4–10 mm în diametru după care devin atrezici. La fiecare 25–27 ore, unul dintre foliculii rămași în cursă începe un proces de accelerare a creșterii și intră în ierarhia foliculilor ce se vor matura. În 5–7 zile, acest folicul ajunge la maturitate și ovulează. Creșterea acestor foliculi se află sub controlul FSH. Procesul de

Scanned with OKEN Scanner

ovogeneză începe, ca şi la mamifere, în ovar şi se definitivează în oviduct. Prima diviziune de maturare se definitivează cu două ore înainte de ovulaţie, posibil sub controlul LH; cea de-a doua diviziune de maturare se desfăşoară în oviduct şi pare a fi iniţiată de pătrunderea spermatozoidului în ovul.

În dezvoltarea ovocitei şi depunerea de vitelus sunt deosebite trei faze:

– o primă fază durează mai multe luni sau ani şi este caracterizată de depuneri slabe de material, în principal grăsimi neutre;

– cea de-a doua fază durează câteva săptămâni şi se caracterizează prin creşteri în dimensiuni de la aproximativ 1 mm la 6 mm;

– cea de-a treia fază durează 7–8 zile şi este o creştere rapidă, caracterizată de depunerea majorităţii masei viteline. Sinteza precursorilor vitelusului are loc în ficat şi este reglată de estrogeni, în timp ce preluarea proteinelor viteline de către folicul este controlată de către gonadotropine. Principala sursă de proteine şi fosfolipide viteline este reprezentată de ficat, şi nu de ovar. În timpul fazei de creştere rapidă, structura foliculului facilitează transportul substanţelor din plasma sanguină către ovocit. Capilarele tecale sunt fenestrate, iar stratul celular adiacent ovocitului, granuloasa, prezintă canale intercelulare largi. Suprafaţa ovocitei este mărită prin numeroase bucle ale ovolemei (membrana vitelină) cu rol în pinocitoză.

Organizarea histofuncţională a foliculilor ovarieni

Ovarul unei găini ouătoare conţine numeroşi foliculi mici (1–10 mm în diametru), 5–6 foliculi preovulatori mai mari, aranjaţi ierarhic, şi câţiva foliculi postovulatori (fig. 11.37). Foliculii preovulatori sunt numerotaţi în funcţie de mărime: foliculul F1 este cel mai mare şi primul care va ovula; F2 este cel de-al doilea ca mărime şi va ovula după F1 etc.

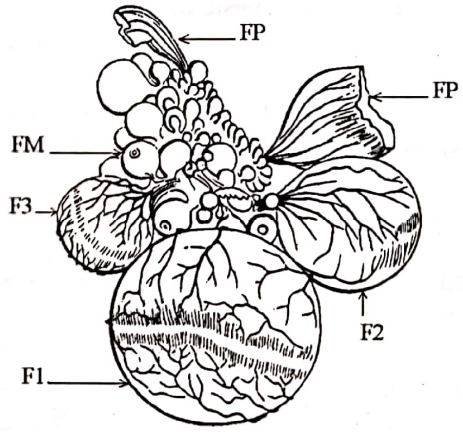


Figura 11.37. Organizarea ierarhică a foliculilor pe ovarul de găină: F1 – primul folicul din ierargie, F2 – F3 – foliculi evolutivi ierarhic inferiori, FP – folicul postovulator (după H. Rouvière, 1939).

Fiecare foliculul este alcătuit din ovocit şi câteva straturi de ţesut: membrana vitelină şi zona radiata (straturile cele mai profunde); stratul perivitelin; stratul granulos; stratul tecal (teaca internă şi teaca externă); un strat de ţesut conjunctiv şi un epiteliu superficial (stratul extern). Granuloasa este formată dintr-un singur strat de celule a căror membrană interdigitează sub forma unor procese cu membrana vitelină. Tecile internă şi externă prezintă celule interstiţiale, celule aromatazice şi fibroblaste. Celulele granuloasei sintetizează în principal progesteron şi mici cantităţi de adrogeni. Celulele interstiţiale ale tecii interne produc, în principal, androgeni şi cantităţi reduse de progesteron. Celulele aromatazice ale tecii externe sintetizează estrogeni (fig. 11.38).

Progesteronul induce valul preovulator de LH printr-un *feedback* pozitiv şi este necesar pentru buna funcţionare a tractului reproducător, în special pentru producţia de albumen.

Androgenii servesc pentru dezvoltarea caracterelor sexuale secundare şi sunt precursori ai estrogenilor.

Estrogenii, produşi iniţial de către foliculii mici (1–10 mm în diametru), induc sinteza de către ficat a proteinelor viteline, sinergizează cu progesteronul în sinteza de albumen, mobilizează calciul din oase şi favorizează secreţia de calciu de către celulele specializate uterine pentru formarea cojii oului.

Scanned with OKEN Scanner

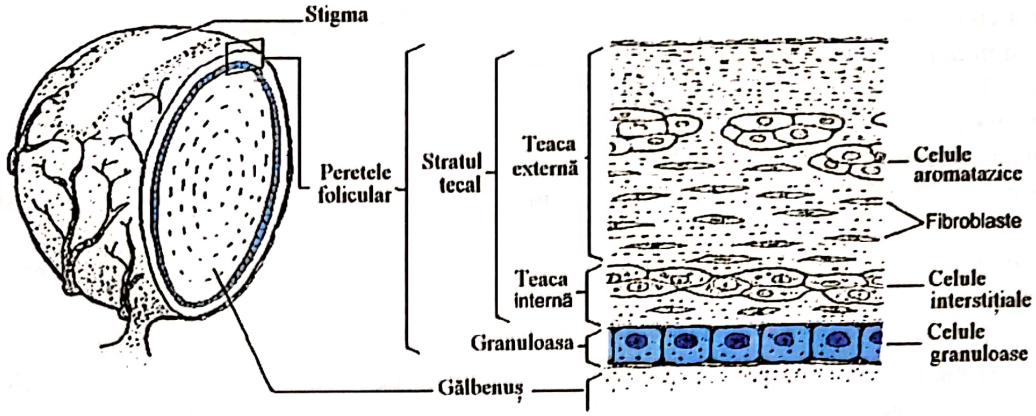


Figura 11.38. Structura histologică a membranei foliculului ovarian la găină. Celulele aromatazice sintetizează estrogeni. Celulele interstițiale sintetizează progesteron și androgeni. Celulele granuloasei din foliculul preovulator sintetizează progesteron (după E.S.E. Hafez, *Reproduction in farm animals*, 6th edition, Lea and Febiger, 1993).

Mecanismul ovulației

Pe măsură ce foliculii preovulatori cresc (F5 → F1) are loc creșterea semnificativă a producției de progesteron de către granuloasă și o scădere gradată a secreției de estrogeni și androgeni de către stratul tecal. Aceste schimbări dramatice în sinteza de steroizi sunt rezultatul schimbărilor de receptivitate față de gonadotropine (granuloasa devine mai receptivă pentru LH, pe măsură ce F1 se apropie de momentul ovulației). Simultan este înlăturat efectul inhibitor al stratului tecal asupra sintezei de progesteron. Creșterea producției de progesteron determină eliberarea valului de LH printr-un mecanism *feedback* pozitiv (fig. 11.39). Valul de LH este răspunzător de transformările foliculare care culminează cu ovulația, ca și la mamifere. În ovulație pare a avea rol și noradrenalina. Structura rămasă pe ovar după eliberarea ovulului secretă prostaglandine cu rol în ovipoziție (Hafez, 1993).

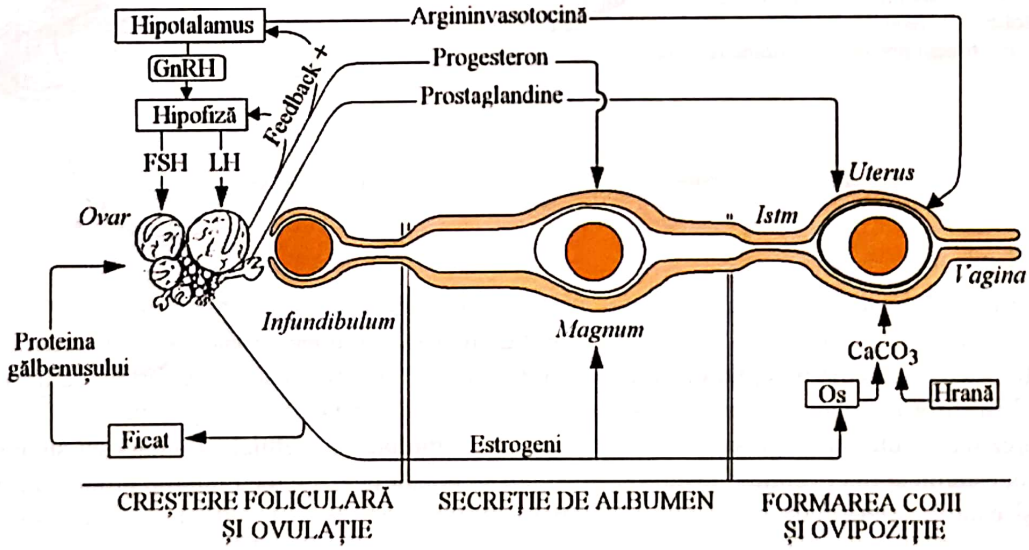


Figura 11.39. Controlul endocrin al creșterii foliculare și al ovulației, al secreției de albumen, al formării cojii oului și al ovipoziției la găină. FSH și LH au rol în creșterea și maturarea ovulelor și în ovulație. Secreția lor este controlată prin mecanisme feedback. Prostaglandinele secretate de ovar după ovulație au rol în ovipoziție. Același rol îl are argininvasotocina neurohipofizară. Estrogenii ovarieni au rol în stimularea sintezei hepatice a proteinei gălbenușului, în stimularea sintezei proteinei albușului și în metabolismul calciului (după E.S.E. Hafez, *Reproduction in farm animals*, 6th edition, Lea and Febiger, 1993, redesenat și modificat).

Scanned with OKEN Scanner

OVIDUCTUL LA PĂSĂRI: ORGANIZARE FUNCȚIONALĂ ȘI FUNCȚII

Oviductul de găină are o lungime de aproximativ 700 mm și este suspendat de plafonul cavității abdominale de către ligamentul peritoneal dorsal.

Oviductul este alcătuit din infundibulum, magnum și istm, urmate de uterus și vagina. **Infundibulumul** are rol în preluarea ovulului de pe ovar. **Magnumul** este regiunea secretoare de albumen a oviductului. Magnum este cel mai lung segment oviductal și se deosebește de infundibulum și istm prin diametrul său mai mare, grosimea mai mare a peretelui și falduri luminale mai voluminoase. **Istmul** este segmentul oviductal cu cel mai redus diametru transversal, cu peretele cel mai subțire și prezintă falduri ale mucoasei mai mici decât ale magnumului. **Uterus** prezintă glande tubulare secretoare și celule specifice responsabile de transferul calciului în lumenul oviductal. **Vagina** este un conduct relativ scurt și servește la pasajul oului din uter în cloacă, în timpul ovipoziției. Vagina servește, în plus, la selectarea, transportul și stocarea spermatozoizilor.

Principalele funcții ale oviductului sunt: 1) depozitarea spermei și transportul spermatozoizilor, 2) fecundarea, 3) formarea componentelor oului, 4) transportul oului în curs de formare, 5) ovipoziția.

1. **Depozitarea și transportul spermatozoizilor**. Oviductul de pasăre prezintă două potențiale depozite de spermă: joncțiunea utero-vaginală și faldurile infundibulumului. Din aceste depozite, sperma este eliberată treptat, asigurând fecundarea ovulelor. Spre deosebire de majoritatea mamiferelor, la care sperma rămâne un timp considerabil în tractul genital mascul și un timp relativ scurt în tractul femel, la găină și curcă sperma este stocată în canalul deferent doar pe o perioadă de 4–5 zile. După împerechere sau însămânțare artificială, spermatozoizii supraviețuiesc perioade lungi de timp (până la 32 zile la găină și până la 70 zile la curcă) stocați în joncțiunea uterovaginală. Modul în care spermatozoizii pătrund, supraviețuiesc și sunt eliberați din depozitele de spermă nu este suficient cunoscut. Depozitele de spermă au structură și funcții secretoare specifice pentru realizarea acestor funcții.

Transportul spermatozoizilor către joncțiunea uterovaginală este rapid, durând sub o oră. Doar spermatozoizii viabili pătrund în glandele de depozitare a spermei. Eliberarea spermatozoizilor din depozite poate fi continuă sau episodică.

Spermatozoizii înaintează în oviduct ajutați de contracțiile musculaturii peretelui oviductal și de mișcările cililor, acumulându-se în faldurile mucoasei oviductale și în glandele tubulare ale porțiunii distale a infundibulumului.

2. **Fecundarea**. Infundibulum captează ovulul eliberat de pe ovar și, dacă spermatozoizii sunt prezenți, reprezintă locul în care se realizează fecundarea. La ovulație, spermatozoizii sunt eliberați (probabil prin distensia infundibulumului) în vederea fertilizării ovulului. Spermatozoizii care iau contact cu membrana perivitelină urmează reacția acrozomului și, probabil prin acțiunea unei acrozine tripsin-like, hidrolizează această membrană. Spermatozoidul care străbate această membrană fuzionează ulterior cu ovolema. Cercetările *in vitro* au relevat că spermatozoizii de cocoș și curcan nu impun o perioadă de capacitare pentru a putea penetra ovulul. Eliberarea treptată a spermatozoizilor din depozite asigură procente tehnologice de fecundare, astfel încât intervalul dintre însămânțările artificiale poate fi de 3–5 zile (P. Bunaciu și Maria Bunaciu, 1982)[15].

3. **Formarea componentelor oului.** După străbaterea porțiunii tubulare proximale a *infundibulumului*, ovulul ajunge în „regiunea șalaziferă" a acestui segment. Secrețiile acestei regiuni formează un prim strat perivitelin extern și, probabil, contribuie la formarea șalazelor. Proteinele oviductale sunt secretate pe măsură ce masa în formare a albumenului străbate următorul segment al oviductului, *magnum*. Majoritatea proteinelor identificate în albumen (peste 40) sunt formate în mucoasa oviductală, sub controlul estrogenilor; o posibilă excepție o constituie ovotransferina (conalbumen), similară transferinei serice. Avidina este

[15] În România, cercetări sistematice asupra fiziologiei spermei și asupra însămânțărilor artificiale la păsări (găină, curcă, gâscă și rață) au fost efectuate în Laboratorul de reproducție din cadrul I.C.P.C.P.A.M. Balotești (fostul S.C.C.A. Corbeanca), de către un colectiv de cercetători condus de dr. P. Bunaciu. Printre rezultatele acestor cercetări se numără studiul compoziției spermei, punerea la punct a tehnologiilor de însămânțare artificială, realizarea unor diluanți ai spermei diferitelor specii de păsări, cercetări de genetica hibrizilor interspecii etc.

Scanned with OKEN Scanner

sintetizată de celulele în formă de pocal, iar ovalbumina și lizozimul sunt sintetizate de glandele tubulare. În următorul segment oviductal, *istmul*, începe formarea membranelor cojii. În istm, ca urmare a formării membranelor cochilere, oul ia forma caracteristică. La traversarea istmului, oul are doar 50% din masa sa finală. Ajunsă în *uter*, structurii reprezentate de ovul înconjurat de stratul perivitelin și însoțit de șalazele în curs de formare i se adaugă straturi succesive de albumen (albuș). În uter este completată masa albumenului ca urmare a secrețiilor glandelor uterine. În primele 6 ore de la pătrunderea oului în uter, glandele uterine produc un fluid apos, care pătrunde în masa oului determinând dublarea acesteia. În timpul parcurgerii uterului, rotația oului în jurul axei sale polare definitivează formarea șalazelor (începută în infundibulum) și stratificarea albumenului. Calcificarea cojii începe, probabil, în istm. În uterus, creșterea cristalelor de calcită (carbonat de calciu) se realizează la o rată de mineralizare de 300 mg calciu per oră. Oviductul nu deține depozite de calciu. Calciul pentru coajă este preluat din sânge: aproximativ 20% din calciul sanguin este preluat de uterus în timpul mineralizării cojii oului. Celulele specifice responsabile de transferul calciului în lumenul uterin par a fi situate în epiteliul oviductal superficial și nu în glandele tubulare. Tot în uterus se formează cuticula și se pigmentează suprafața oului. Pigmenții sunt reprezentați de porfirine.

4. Transportul oului prin oviduct. Transportul oului în oviduct are loc ca urmare a contracțiilor peristaltice ale musculaturii oviductale. Oul se deplasează prin oviduct cu partea boantă înainte și rotindu-se ușor în spirală. În cursul formării, oul rămâne timp de circa 15 minute în infundibulum. În magnum, el înaintează cu o viteză de circa 2 mm/min astfel că parcurgerea magnumului durează 2–3 ore. Trecerea prin istm durează 1–1,5 ore. Traversarea uterusului durează circa 20 ore, astfel că parcurgerea întregului oviduct durează circa 26 de ore. Traversarea vaginului durează câteva secunde.

5. Ovipoziția (eliminarea oului). În realizarea ovipoziției, un prim rol revine contracției musculaturii uterului, care forțează oul format să treacă din lumenul compartimentului uterin în cel vaginal, și din acesta în exterior. În realizarea ovipoziției sunt implicate mecanisme hormonale și nervoase (fig. 11.38). Argininvasotocina eliberată reflex din hipofiza posterioară și prostaglandinele provenite din foliculul postovulator contribuie la expulzarea oului din uterus. Simultan cu contracția musculaturii uterus-ului are loc relaxarea sfincterului vaginal. În tabelul 11.12 sunt prezentați unii parametri reproductivi ai păsărilor, inclusiv date privitoare la greutatea ouălor, procentul de fecunditate și procentul de ecloziune.

Tabelul 11.12

Parametri reproductivi medii ai unor specii de păsări domestice și semidomestice
(după E.S.E Hafez, 1993, și I. Van, 2002)

Specia	Perioada de incubație (zile)	Maturitatea sexuală (luni)	Greutatea ouălor (g)	Numărul de ouă pe an[16]	Fertilitate (%)	Ecloziune (%)
Găină (*Gallus gallus*)						
– rase ușoare	21	5 – 6	58	300	97	90
– rase grele	21	6	65	180	92	90
Curcă (*Meleagris galopavo)*	28	7 – 8	86	90	90	84
Rață (*Anas platyrhynchos*)						
– ouătoare	27 – 28	6 – 7	60	300	95	75 – 80
– de carne	28	6 – 7	65			
Gâscă (*Anser anser*)						
– rase de talie mică	30	9 – 10	135	30-70	70	70
– rase de talie mare	33	10 – 12	215			
Fazan (*Phasianus colchicus*)	24 – 26	10 – 12	30	50 - 75	95	85
Bibilică (*Numida meleagris*)	27 – 28	10 – 12	40	80 - 200	90	95
Prepeliță (*Coturnix coturnix*)	15 – 16	1,5 – 2	10	300	90	75 – 85

[16] *Notă*: numărul de ouă pe an nu este același cu numărul de ouă pe ciclu de ouat: ciclul de ouat are o durată mai scurtă decât un an.

Scanned with OKEN Scanner

CICLUL OVULATOR LA PĂSĂRI

Spre deosebire de mamifere, păsările prezintă doar faza foliculară a ciclului sexual. Deoarece păsările nu rămân gestante, nu este necesară formarea corpului galben. De aceea ciclul creşterii foliculare şi al schimbărilor hormonale care culminează cu ovulaţia se numeşte ciclu ovulator, şi nu estral. În acest ciclu, la fiecare 25–27 de ore este ovipoziţionat un ou. În timpul acestui ciclu au loc două creşteri ale nivelului sanguin al LH: o creştere uşoară seara, în momentul stingerii luminii (sau în amurg) şi un val preovulator cu 5–6 ore înainte de ovulaţie sub influenţa feed back pozitivă a progesteronului (fig. 11.40).

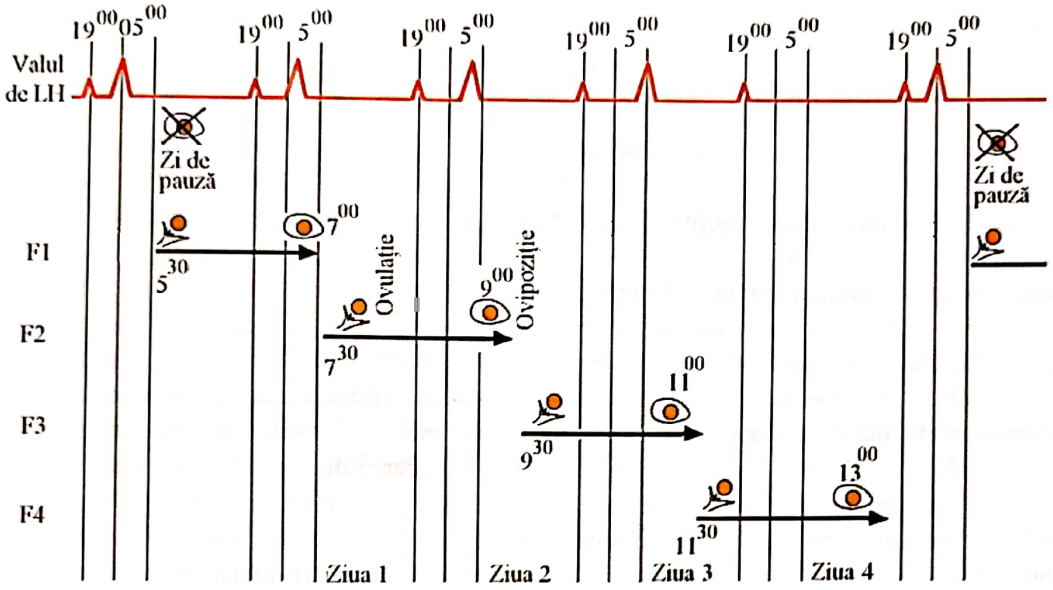


Figura 11.40. Reprezentarea schematică a evenimentelor ciclului ovulator la o găină cu o secvenţă de patru ouă. F1, F2, F3, F4 reprezintă primul, al doilea, al treilea şi, respectiv, al patrulea ou din secvenţă. La apus (crepusculum) sau la stingerea luminii (ora 19.00), concentraţia sanguină a LH este uşor crescută. După 4–6 ore urmează valul ovulator de LH. Folicului F_1 este ovulat 6 ore mai târziu (în jurul orei 5.30) iar oul este ovipoziţionat aproximativ 26,5 ore mai târziu (a doua zi, în jurul orei 7.00). Valul de LH apare de fiecare dată mai târziu în următoarele nopţi, lipsind în ziua a cincea. În consecinţă, în ziua a cincea, ovulaţia şi ovipoziţia lipsesc. Ziua în care găina nu ouă se numeşte *zi de pauză* (după E.S.E. Hafez, modificat de N. Dojană).

Suprapunerea celor două valuri are efect cumulativ, ducând la realizarea unui nivel sanguin de LH capabil să inducă ovulaţia. Ovulaţia are loc la 4–6 ore de la apariţia celui de-al doilea val de LH. Deoarece durata unui ciclu ovulator este mai mare de 24 de ore (circa 26 ore), valul de LH apare din ce în ce mai târziu, astfel că şi ovipoziţia se produce zilnic cu o întârziere de 1,5–2 ore. După câteva cicluri ovulatorii, gradul de dezvoltare a foliculului ovarian este prea mic pentru a declanşa un val de LH astfel că este necesar un nou ciclu pentru resetarea ceasului biologic. Ziua în care nu are loc ovipoziţie (respectiv, ovulaţie) se numeşte *zi de pauză*. Urmează apoi o nouă *secvenţă* în care oul este eliberat timp de câteva zile la ore din ce în ce mai târzii (Hafez, 1993). *Secvenţa* sau *cuibarul* este succesiunea zilnică de ovipoziţii (Hafez, 1993). La găinile tinere şi cele mature, o secvenţă de ouat are un număr de 10–20 de ouă, scăzând la 4–5 ouă la găinile bătrâne, către sfârşitul ciclului de ouat. Această scădere se datorează faptului că foliculul ovulator necesită o perioadă mai mare de timp pentru a creşte şi a deveni competent să ovuleze precum şi unui interval mai mare între ovulaţii.

NĂPÂRLIREA

Găinile crescute în condiţii de iluminat natural năpârlesc anual. Năpârlirea poate fi indusă artificial prin stres sau prin blocarea eliberării de LH pituitar. Procesul de năpârlire este precedat de scăderea treptată a producţiei de ouă. Se presupune că la baza scăderii secreţiei de LH stă insensibilizarea gradată a

hipotalamusului la acțiunea stimulativă a luminii și la acțiunea *feedback* pozitivă a progesteronului. Năpârlirea se caracterizează prin încetarea ovulației și a producerii ouălor, regresia tractului reproducător, scăderea nivelului sanguin al LH și al progesteronului și creșterea nivelului sanguin al tiroxinei. În general, năpârlirea durează 4–6 săptămâni după care găina începe un nou ciclu de ouat. Procentul de ouat este mai ridicat decât în perioada dinaintea năpârlirii. În condiții de creștere industrială, năpârlirea este indusă tehnologic când procentul de ouat al găinilor ouătoare scade sub anumite limite. Năpârlirea poate fi indusă prin administrarea unui agonist al GnRH ce blochează eliberarea de LH și determină involuția tractului reproducător.

CLOCIREA

Clocirea este un comportament instinctual caracteristic femelelor unor specii de păsări prin care acestea creează ouălor un mediu favorabil dezvoltării embrionare. În avicultura modernă, clocirea, sau incubația naturală, este neeconomică, fiind însoțită de scăderea ouatului. Printre speciile de păsări domestice care clocesc se numără găina și curca.

Debutul acestui comportament constă în parcurgerea unei perioade intermediare sau tranzitorii. Această perioadă constă în vizitarea din ce în ce mai frecvent și mai de durată a cuibului, inițial doar noaptea apoi și ziua. Ulterior, femela cloșcă părăsește cuibul foarte rar și pe durate foarte scurte de timp, maxim 10% din durata zilei. La apropierea unei persoane, femela își apără cuibul: devine agresivă, emite sunete caracteristice și se horiplumează. Pe durata clocirii, femela își reduce consumul de furaje și apă, pierzând până la 30% din greutatea corporală, în parte prin slăbire, dar mai ales prin reducerea dimensională și ponderală a aparatului genital. La nivelul regiunii anterioare a abdomenului se dezvoltă „placa incubatoare", o zonă cutanată edematoasă și intens vascularizată. Orificul cloacal se reduce în diametru, mucoasa cloacei devine palidă, iar ecartamentul oaselor pelviene se micșorează. Toate aceste modificări morfologice se instalează lent, îngreunând depistarea precoce a instalării instinctului de clocire.

Hormonal, instinctul de clocire este însoțit de scăderea nivelului plasmatic al LH și al steroizilor ovarieni, pe de o parte, și de creșterea nivelului prolactinemiei pe de altă parte. Intensificarea secreției de prolactină este consecința stimulării hipofizei de către peptidul intestinal vasoactiv, sintetizat de către hipotalamus, și, probabil, a acțiunii factorilor eliberatori de prolactină (PRF).

Tratamentul medicamentos urmărește creșterea sau menținerea secreției de LH și/sau diminuarea secreției de prolactină (Guémené *et al.*, 2001).

PARTICULARITĂȚI ALE APARATULUI GENITAL MASCUL LA PĂSĂRI

La păsări, testiculele sunt amplasate intraabdominal. Temperatura optimă spermatogenezei este asigurată prin contactul testiculelor cu sacii aerieni. Structura histologică a testiculului de pasăre este identică cu cea a mamiferelor (fig. 11.41). Sistemul vascular, însă, nu prezintă un plex pampiniform, care la mamifere asigură răcirea testiculelor. Epididimul lipsește, canalele eferente conducând sperma într-un scurt canal epididimar care se continuă cu canalul deferent. Canalul deferent este foarte faldurat, prezintă o porțiune distală largă și se deschide în cloacă, la nivelul papilei, printr-un scurt segment drept. Căile de conducere a spermei la pasăre sunt reprezentate de vasele eferente, epididim, canal deferent, jgheabul ejaculator și phallus (penis). Plasma seminală provine din secrețiile tubulilor seminiferi și ale vaselor eferente, la păsări lipsind glandele genitale anexe specifice mamiferelor. Jgheabul ejaculator este o structură ce se profilează în timpul actului sexual prin faldurarea epiteliului cloacei dilatat de limfă. Această structură direcționează sperma către *phallus*. Phallusul este o structură rudimentară la galinacee și nu realizează o intromisiune în sensul celei realizate de mamifere, ci doar asistă transferul spermei în vaginul femelei prin simpla contiguitate. La palmipede, penisul este mult mai dezvoltat, realizând o intromisiune în momentul montei.

Scanned with OKEN Scanner

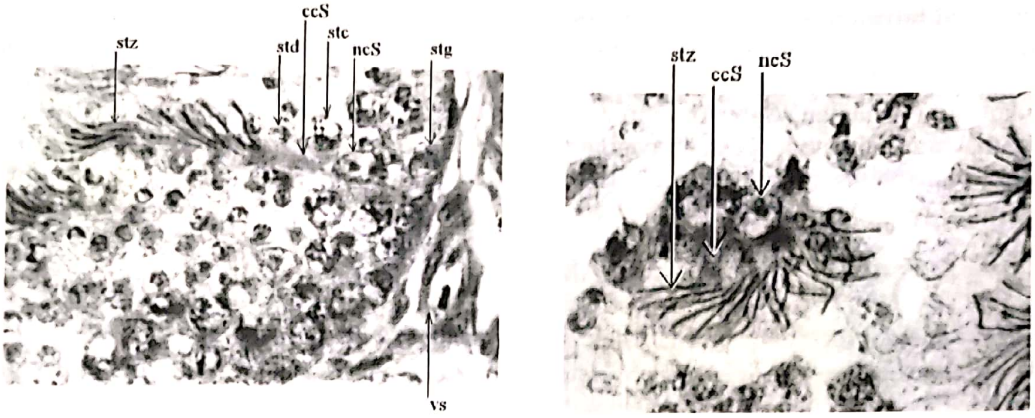


Figura 11.41. Secțiune transversală (stânga) și longitudinală (dreapta) prin tub seminifer de cocoș, × 900, Str – spermatogonie, stc – spermatocit ; std – spermatidă, stz – spermatozoizi ; ncS – nucleul celulei Sertoli; ccS – citoplasma celulei Sertoli ; vs – vas sanguin. Se constată prezența aceloraşi structuri ca în cazul tubului seminifer al mamiferelor (original realizat în Laboratorul de reproducție al S.C.C.A. Corbeanca, în anul 1980).

Atât la cocoș cât și la curcan, eliminarea spermei se realizează prin compresiunea realizată de baza cozii asupra porțiunii terminale a canalului deferent, depozitară de spermă.

Controlul spermatogenezei se realizează prin mecanisme identice celor de la mamifere.

Volumul unui ejaculat se cifrează la circa 0,5 mL la cocoș și 0,3 mL la curcan. Concentrația în spermatozoizi este de circa 4×10^9/mL la cocoș și circa 1×10^{10}/mL la curcan. Spermatozoizi de pasăre sunt pe deplin maturați în testicul.

LACTAȚIA

Lactația este o componentă a procesului reproductiv care asigură hrănirea nou-născutului cu produsul de secreție al glandei mamare, *laptele*. Lactația se desfășoară ciclic și presupune procese de **mamogeneză, lactogeneză, galactopoieză, ejecție a laptelui** și **involuție** a glandei mamare.

ORGANIZAREA FUNCȚIONALĂ A GLANDEI MAMARE

Glanda mamară este o glandă cutanată modificată care răspunde la acțiunea hormonilor sexuali femeli.

Unitatea secretorie a glandei mamare este **alveola**. O alveolă este alcătuită din celule alveolare epiteliale secretoare de lapte acoperite de celule mioepiteliale și capilare sanguine (fig. 11.41). Lumenul alveolar comunică cu un **canal alveolar** care conduce laptele în canale cu lumenul mai mare. Mai multe alveole învecinate sunt grupate în **lobuli** delimitați de un strat subțire de țesut conjunctiv. Lobulii sunt asociați în grupuri delimitate de țesut conjunctiv, constituind **lobi**. Laptele alveolelor dintr-un lobul este

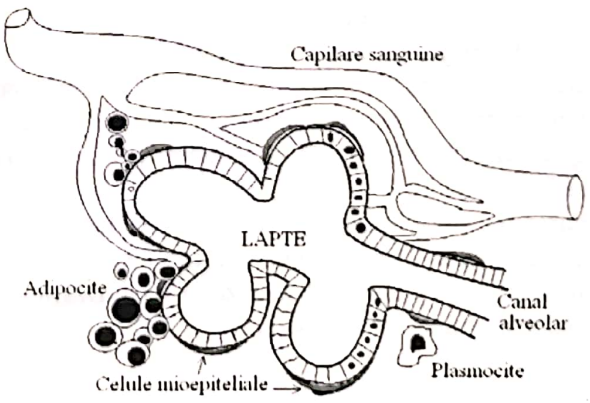


Figura 11.41. Organizarea funcțională a unei alveole mamare cu canalul alveolar, celulele mioepiteliale, aprovizionarea cu sânge, stroma adipocitară și plasmocite (original).

drenat de un **canal intralobular** care se prelungește cu canalul **interlobular**. Canalele interlobulare converg într-un **canal intralobar** care se prelungește în afara lobului prin **canalul interlobar**. Canalele interlobare sunt drenate în **sinusul lactifer**, alcătuit dintr-o porțiune aflată în interiorul glandei (**cisterna glandulară**) și o porțiune situată în mamelon (**cisternă mamelonară**). Cisternele mamelonare comunică cu exteriorul prin **canalele mamelonare** (numite și canale papilare). Canalele mamelonare sunt înconjurate de un **sfincter muscular** neted care previne scurgerea liberă a laptelui în exterior.

MAMOGENEZA

Mamogeneza este procesul de creștere și dezvoltare a glandei mamare.

La fetus, dezvoltarea glandei mamare este controlată genetic și endocrin. Dezvoltarea inițială a mugurelui mamar este controlată de mezenchimul mamar embrionar. Dacă mezenchimul mamar embrionar este transplantat într-o altă regiune a corpului embrionar, mugurele mamar se va forma la locul în care a fost efectuat transplantul.

Rata de creștere a glandei mamare de la **parturiție** la pubertate este aceeași ca pentru restul corpului (creștere **alometrică**), fiind controlată de estrogeni (atât cât sunt secretați în această perioadă), hormonul de creștere și steroizi adrenali. Dezvoltarea glandei mamare (creșterea **izometrică**) începe practic la **pubertate**, când secreția de hormoni sexuali femeli (în principal *estradiol* și *progesteron*) se intensifică. Răspunsul glandei mamare la acțiunea estradiolului și a progesteronului depinde de sinergismul altor doi hormoni, secretați de hipofiza anterioară: *prolactina* și *hormonul de creștere*. Estrogenii și hormonul de creștere sunt responsabili în principal de creșterea în lungime, îngroșarea și ramificarea *sistemului canalicular*. Dezvoltarea *alveolelor* mamare se face sub controlul progesteronului. Deși dezvoltarea glandei mamare începe la pubertate, glanda rămâne relativ nedezvoltată până la instalarea gestației.

La majoritatea speciilor domestice, dezvoltarea glandei mamare devine evidentă abia în a doua jumătate a **gestației** în principal datorită intensificării secreției de **prolactină**, dar și a altor hormoni. Țesutul adipos este erodat lent și înlocuit de către ducte, alveole mamare, vase de sânge și vase limfatice. Creșterea ductală și alveolară continuă pe parcursul gestației. La sfârșitul gestației, glanda mamară este transformată dintr-o structură alcătuită predominant din elemente stromale (țesut conjunctiv) într-o structură predominant alveolară ale cărei celule alveolare sunt capabile să sintetizeze lapte.

LACTOGENEZA

Lactogeneza este procesul de inițiere a secreției de lapte sau, cu alte cuvinte, trecerea glandei mamare de la starea nesecretoare la cea secretoare.

Inițierea secreției de lapte se realizează în două stadii, constituind lactogeneza I și lactogeneza II. Lactogeneza I constă în inițierea sintezei componentelor specifice laptelui (cazeină, lactalbumine, lactoză). În această fază are loc diferențierea citologică și enzimatică a celulelor aloveolare. Această fază este diagnosticată prin identificarea componentelor specifice laptelui în celulele secretoare ale glandei mamare sau în secreția mamară. Stadiul include diferențierea organitelor celulare și creșterea activității enzimatice mamare și coincide cu o secreție limitată de lapte. Momentul declanșării lactogenezei I diferă mult cu specia, fiind controlat după cât se pare de secreția lactogenului placentar în primele faze ale gestației.

Lactogeneza II constă în declanșarea unei secreții abundente a tuturor componentelor laptelui. Procesul are loc cu puțin timp înainte de parturiție sau chiar în momentul parturiției și are rolul de a asigura trecerea fătului de la hrănirea hemotropă intrauterină la hrănirea cu lapte matern. Declanșarea lactogenezei II se corelează cu trecerea de la secreția de colostru (bogat în proteine totale, imunoglobuline, sodiu, clor, dar sărac în lactoză, potasiu, glucoză și citrat) la cea de lapte matur (cu o inversare a concentrațiilor componentelor amintite). Momentul declanșării lactogenezei II este decelat tocmai pe baza modificărilor de compoziție a secreției lactate. Există însă diferențe de specie. Dacă la femeie creșterea concentrației de citrat în lapte este elementul de bază al identificării declanșării lactogenezei II, la scroafă concentrația de citrat scade în timpul lactogenezei II.

Scanned with OKEN Scanner

Derularea lactogenezei II este condiționată de intensificarea secreției de prolactină și estrogeni, și de scăderea secreției de progesteron. Alți hormoni a căror secreție se intensifică în acest stadiu al lactogenezei sunt: glucocorticoizii, hormonul de creștere și prostaglandinele.

Controlul hormonal al lactogenezei

Principalii hormoni implicați în sinteza lapelui sunt prolactina și hormonul de creștere. La aceștia se adaugă estrogenii, prostaglandinele, tiroxina, insulina, glucocorticosteroizii și parathormonul. Progesteronul are efect inhibitor asupra lactogenezei (fig. 11.42).

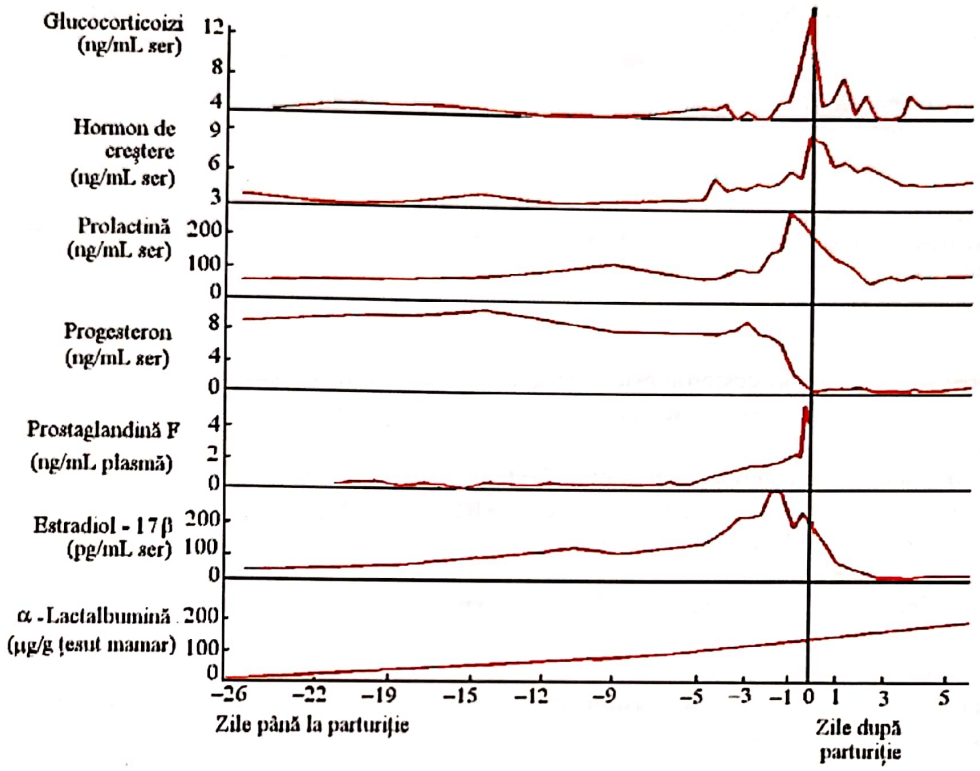


Figura 11.42. Modificările de concentrație plasmatică ale unor hormoni și ale lactalbuminei din țesutul mamar, înainte și după parturiție, la vacă (după Reece, W.O., 1996).

Prolactina (PRL) stimulează procesul de lactogeneză. PRL este eliberată de hipofiză ca urmare a stimulării mecanice a receptorilor senzitivi ai ugerului prin supt sau muls. Stimulii respectivi sunt conduși la hipotalamus (nucleul arcuat) unde blochează sinteza de *dopamină* (prolactin inhibiting factor, PIF), principalul inhibitor al sintezei de PRL. Totodată, sub acțiunea aceloraşi stimuli, neuronii din nucleul paraventricular hipotalamic secretă *peptidul intestinal vasoactiv* care stimulează secreția de PRL (fig. 11.43). Temperatura și lumina de asemenea stimulează secreția de PRL: căldura și prelungirea duratei de lumină stimulează dezvoltarea glandei mamare și producția de lapte.

La vacă, odată lactația instalată, nivelul plasmatic al PRL poate coborî la valori minime fără a afecta producția de lapte. La nerumegătoare și la oaie este necesar un permanent nivel plasmatic ridicat al PRL.

Secreția de *hormon de creștere* (GH) prezintă un val înainte de parturiție. Acest hormon este mai important pentru menținerea lactației la rumegătoare. GH nu stimulează direct glanda mamară, ci *direcționează* substanțe nutritive din diferite țesuturi ale organismului către glanda mamară în vederea sintezei laptelui.

Estrogenii stimulează secreția prolactinei, hormonul esențial al lactogenezei. La vacă, concentrația estrogenilor începe să crească cu circa o lună înainte de parturiție, atingând un maxim cu 1–2 zile înainte de parturiție.

Progesteronul inhibă lactogeneza pe următoarele căi:

– previne formarea receptorilor membranari alveolari pentru prolactină;
– blochează receptorii pentru glucocorticoizi, în țesutul mamar;
– blochează sinteza de lactoză prin blocarea sintezei de α-lactalbumină.

Scanned with OKEN Scanner

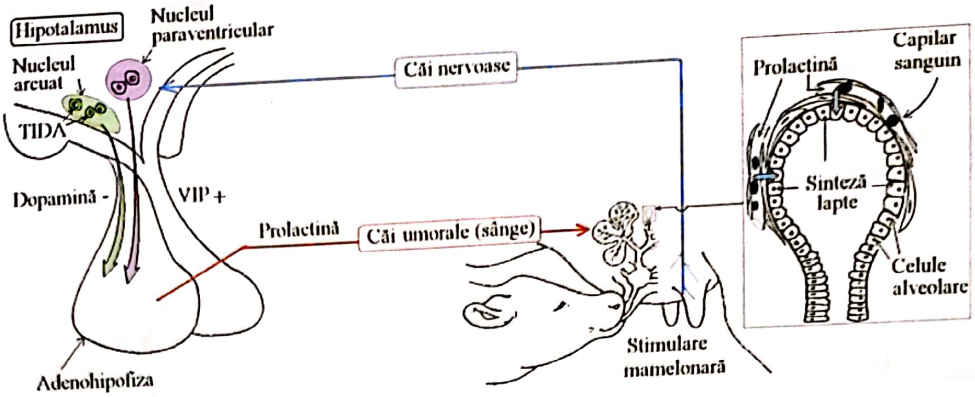


Figura 11.43. Mecanismul reflex al secreției de prolactină: stimulii tactili mamelonari sunt conduși la hipotalamus, unde determină secreția peptidului intestinal vasoactiv (VIP +) de către neuronii din nucleul paraventricular și inhibarea secreției de dopamină (Dopamină –) a neuronilor nucleului arcuat (neuronii tuberoinfundibulari dopamino-secretori, TIDA). Aceste efecte duc la secreția de prolactină care este preluată de circulația sanguină și ajunge la celulele alveolare mamare, unde stimulează secreția componentelor laptelui (original).

Scăderea secreției de progesteron este o condiție esențială a lactogenezei.

Prostaglandinele cresc înainte de parturiție cauzând liza corpului galben și, astfel, scăderea secreției de progesteron.

Tiroxina determină creșterea producției de lapte prin intensificarea metabolismului.

Insulina stimulează lactogeneza prin favorizarea transportului glucozei în celulele alveolare secretoare.

Corticosteroizii stimulează sinteza de cazeină.

Hormonul paratiroidian intervine în lactogeneză prin stimularea resorbției osoase a calciului și prin conversia vitaminei D la forma sa activă, 1,25-dihidroxicolecalciferolul, necesară pentru absorbția intestinală a calciului.

Sinteza componenților laptelui

Celulele alveolare sintetizează grăsimi, proteine și lactoză. *Grăsimea* sintetizată se acumulează mai întâi sub formă de picături foarte fine în citoplasma bazală a celulei, apoi picăturile se deplasează către apex, unde proemină în lumenul alveolar (fig. 11.44). Membrana celulară se contractă la baza picăturii, dispersând grăsimea în lapte sub formă de picături fine înconjurate de membrană celulară deseori conținând și fragmente de citoplasmă.

Proteinele sintetizate în reticulul endoplasmatic sunt împachetate în micelii în veziculele aparatului Golgi care realizează și fosforilarea moleculelor de cazeină. *Lactoza* sintetizată, de asemenea, de celulele acinare este eliberată în legătură cu moleculele de cazeină. Procesul de eliberare a cazeinei și lactozei este diferit de cel al eliberării grăsimilor: veziculele Golgi fuzionează cu membrana celulară eliberând proteinele și lactoza prin *exocitoză*.

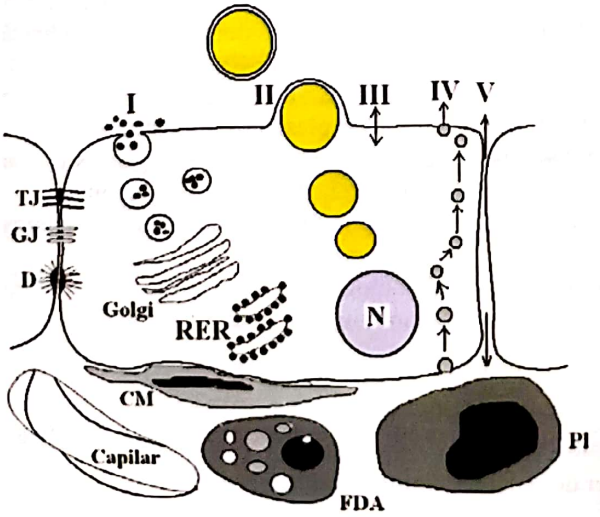


Figura 11.44. Celulă alveolară a unei glande mamare în lactație: N – nucleu; TJ – joncțiuni strânse (*tight junction*); GJ – joncțiuni gap (*gap junction*); D – desmosomi; SV – vezicule secretoare; FDA – *fat-depleted adipocyte*; Pl – plasmocit; BM – membrană bazală; CE – celulă mioepitelială; RER – reticul endoplasmic rugos. I – exocitoză), II – lipide, III – transport apical, IV – transcitoză, V – cale paracelulară (original).

Scanned with OKEN Scanner

GALACTOPOIEZA

Galactopoieza este menţinerea secreţiei de lapte.

Sinteza de lapte se menţine doar în condiţiile extragerii frecvente a laptelui din glanda mamară, prin supt sau muls. Chiar în aceste condiţii, secreţia laptelui nu poate fi menţinută o perioadă de timp nedefinită.

Procesul de galactopoieză reclamă pe de altă parte intervenţia unor factori hormonali.

Factori hormonali de control al galactopoiezei

Prolactina (PRL) este hormonul cu cea mai pregnantă implicaţie în procesul de galactopoieză. Experimental, administrarea exogenă de PRL a dus la creşterea producţiei de lapte la monogastrice. Intensitatea răspunsului scade însă cu avansarea lactaţiei. La rumegătoare PRL nu are rol galactopoietic. Acest fapt este dovedit de experiente în care administrarea de inhibitori ai PRL la rumegătoare nu a dus la supresia secreţiei de lapte.

Hormonul de creştere (GH). Rolul GH în galactopoieză a fost dovedit experimental:

– alăptarea stimulează secreţia de GH la şobolan şi capră, dar nu la vacă şi om.

– nivelul sanguin al GH scade pe parcursul lactaţiei.

Efectele galactopoietice al GH sunt slabe la şobolan dar foarte puternice la rumegătoare.

Lactogenul placentar. Acţiunea galactopoietică a lactogenului placentar a fost dovedita la vacă şi alte rumegătoare mari. Mecansimul său de acţiune este diferit de al GH. Probabil lactogenul placentar are rol în menţinerea secreţiei de lapte în timpul gestaţiei.

Glucocorticoizii sunt consideraţi hormoni esenţiali ai menţinerii lactaţiei. Adrenalectomia afectează profund lactaţia. Efectul cel mai sever se exercită, după toate aparenţele, asupra expresiei genelor care codifică sinteza cazeinei.

Hormonii tiroidieni (ioduraţi) acţionează mai ales prin creşterea ingestiei de hrană. Oricum, administrarea de hormoni tiroidieni creşte producţia de lapte. Efectul lor este însă de scurtă durată.

Steroizii ovarieni. Ovariectomia nu are efect asupra creşterii *postpartum* a glandei mamare. Dozele farmaceutice de estrogeni scad însă producţia de lapte. Progesteronul nu are însă niciun efect, probabil datorită absenţei receptorilor din glanda mamară în timpul lactaţiei. Progesteronul are un oarecare efect antiglucocorticoid, dar afinitatea receptorilor adrenali este scăzută.

Factori autocrini. Un factor local foarte important este extragerea laptelui: secreţia de lapte se menţine doar dacă laptele este extras frecvent din glanda mamară. Prezenţa laptelui scade debitul sanguin către glanda mamară, cu toate consecinţele funcţionale care decurg din acest fapt: diminuarea aportului de substanţe nutritive, a cantităţii de hormoni, şi chiar apoptoza celulelor alveolare. Cercetări recente incriminează şi existenţa unui feedback inhibitor al lactaţiei (Winters, T.A., 2006).

EJECŢIA LAPTELUI

Actul fiziologic de eliberare a laptelui din glanda mamară se numeşte *ejecţia laptelui*. În vederea menţinerii lactaţiei, laptele trebuie eliminat din glanda mamară la anumite intervale regulate de timp. Dacă laptele stagnează în glanda mamară timp de circa 16 ore la o vacă, sinteza laptelui începe să scadă. Aşa după cum a fost precizat anterior, majoritatea laptelui din ugerul unei vaci înainte de muls este localizat în ductele şi alveolele mamare. Trecerea laptelui în cisterna glandulară în timpul suptului sau a mulsului este lentă, astfel că prin drenarea pasivă a ugerului în timpul mulsului se obţine doar o cantitate redusă de lapte. Procesul de ejecţie a laptelui este facilitat de celulele mioepiteliale, care înconjoară alveolele şi ductele alveolare (fig. 11.45). Celulele mioepiteliale sunt deosebit de sensibile la acţiunea oxitocinei, contractându-se la contactul cu acest hormon. Sinteza şi eliberarea oxitocinei din lobul posterior al hipofizei este determinată de un reflex neuroendocrin declanşat de stimularea tactilă a ugerului oral de către sugar sau manual în timpul spălării ugerului înainte de muls. Stimulii senzitivi de la uger sunt conduşi pe căile senzitive spinale la hipotalamus. Neuronii din nucleii supraoptic şi paraventricular hipotalamici sunt stimulaţi pentru sinteza şi/sau eliberarea de oxitocină. Oxitocina este condusă pe cale sanguină la uger, unde determină contracţia celulelor mioepiteliale şi eliberarea laptelui din alveole şi ducte în cisternele mamare.

Scanned with OKEN Scanner

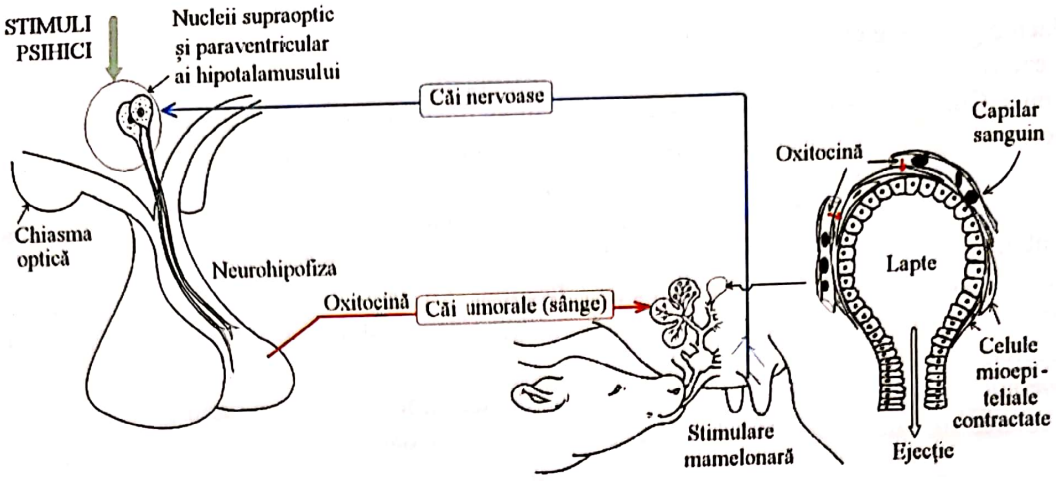


Figura 11.45. Schema mecanismului reflex de ejecție a laptelui: stimularea prin supt sau muls a receptorilor cutanați mamari determină eliberarea reflexă de oxitocină, care ajunge pe cale sanguină la glanda mamară. Oxitocina induce contracția celulelor mioepiteliale ale acinilor mamari, ducând la eliminarea laptelui din alveolele mamare în sistemul canalicular glandular. Eliberarea de oxitocină are loc și prin reflexe condiționate, declanșate ca urmare a acțiunii unor stimuli psihici (original).

Secreția și eliberarea de oxitocină sunt stimulate și de excitanți psihici, auditivi, vizuali și olfactivi produși în legătură cu mulsul sau în timpul mulsului, procesul având la bază crearea de reflexe condiționate.

Eliberarea oxitocinei se produce în câteva secunde de la sosirea stimulului în hipotalamus. La aproximativ un minut de la stimularea glandei mamare se constată creșterea evidentă a presiunii intramamare ca urmare a contracției celulelor mioepiteliale, ceea ce forțează laptele să iasă din alveole și canalele alveolare. Acest efect este cunoscut sub numele de *lăsarea laptelui*. Înainte de lăsarea laptelui, presiunea intramamară este de 0–8 mmHg, crescând la 30–50 mmHg la începutul contracției celulelor mioepiteliale. Eliberarea de oxitocină durează doar câteva minute. Astfel, este important ca mulsul (manual sau mecanic) să înceapă imediat după lăsarea laptelui și să se încheie în următoarele 4–5 minute. Secreția și eliberarea de oxitocină este facilitată de un microclimat liniștit și inhibată de stres.

Este important de comparat stimulii care determină eliberarea de oxitocină, care inițiază componenta pasivă a lactogenezei, cu stimulii care determină eliberarea de prolactină, care influențează direct lactogeneza. Orice stimul senzitiv pe care o vacă, de exemplu, îl asociază cu mulsul este un potențial eliberator de oxitocină. Prolactina, în schimb, este eliberată doar în urma stimulării tactile a ugerului.

COMPOZIȚIA LAPTELUI ȘI ORIGINEA COMPONENTELOR

În compoziția laptelui intră în principal apă, grăsimi, glucide, proteine, vitamine și substanțe minerale.

Grăsimile

Grăsimile din lapte sunt reprezentate de mono-, di- și trigliceride, acizi grași liberi, fosfolipide, colesterol și steride; *trigliceridele* fiind principalele componente lipidice ale laptelui. Concentrația în grăsimi a laptelui variază în limite largi de la o specie la alta și în cadrul aceleiași specii (tabelul 11.13). Grăsimile din lapte provin fie din cele plasmatice, fie prin biosinteza în celulele acinare pe seama triglicerolului și a acizilor grași liberi preluați din plasma sanguină. La rumegătoare, grăsimile laptelui sunt sintetizate, în principal, pe baza **acetatului** și **butiratului** proveniți din fermentațiile ruminale.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 11.13

Procentul din substanţa uscată reprezentat de diferite componente ale laptelui la speciile de animale de fermă şi, pentru comparaţie, la alte specii de animale şi la femeie

Specificare	Grăsime	Proteină	Lactoză	Cenuşă
Iapă	1,6	2,4	6,1	0,5
Vacă Holstein	3,5	3,1	4,9	0,7
Capră	3,5	3,1	4,6	0,8
Oaie	10,4	6,8	3,7	0,9
Scroafă	7,9	5,9	4,9	0,9
Cătea	9,5	9,3	3,1	1,2
Pisică	7,1	10,1	4,2	0,5
Catâr	1,8	2,0	5,5	0,5
Balenă	33,2	12,2	1,4	1,4
Femeie	4,3	1,4	6,9	0,2

Glucidele

Principalul glucid din lapte este *lactoza*, un diglucid având în structura sa condensate o moleculă de glucoză şi una de galactoză. Lactoza este sintetizată în celulele alveolare mamare. Precursorul principal al lactozei este *glucoza* sanguină. O excepţie o constituie rumegătoarele, la care **propionatul** este precursorul lactozei. Sinteza lactozei este dirijată de *lactoz-sintetază*, o enzimă cuprinsă în structura *α-lactalbuminei* (o proteină din lapte), şi de *galactozil transferază*. Progesteronul inhibă sinteza de α-lactozalbumină în timp ce PRL stimulează sinteza de lactoz-sintetază.

Proteinele

Principalele proteine din lapte sunt *cazeinele* (α, β, γ şi κ), *albuminele* şi *globulinele*. Cazeinele constituie cea mai mare parte a proteinelor laptelui, ele devin insolubile când pH laptelui scade sub 4,6 şi constituie **caşul** prin închegarea (coagularea) laptelui. Celelalte proteine din lapte, α-lactalbumina, β-lactoglobulina, albumine serice sanguine, imunoglobuline şi o fracţie proteozo-peptonică sunt solubile sub pH 4,6 şi rămân în partea lichidă a laptelui coagulat, **zerul**. *Imunoglobulinele* reprezintă un procent redus din totalul proteinelor laptelui, exceptând colostrul. Laptele conţine şi mici cantităţi de proteine *enzimatice*. Majoritatea proteinelor laptelui sunt sintetizate în celulele alveolare mamare pe seama aminoacizilor preluaţi din sânge. Gamma-cazeina, unele albumine (cele serice sanguine) şi imunoglobulinele nu sunt sintetizate în glanda mamară (exceptând fracţia imunoglobulinică a colostrului, care este sintetizată în glanda mamară).

Vitaminele

Vitaminele din grupul B şi vitamina K sunt sintetizate de flora rumino-ceco-colică astfel încât concentraţia lor în lapte nu este influenţată de dietă. În schimb, concentraţia vitaminelor A, D şi E depinde de aportul exogen.

Substanţele minerale

Principalele *minerale* din laptele de vacă sunt calciul (0,12%), fosforul (0,10%), sodiul (0,05%), potasiul (0,15%) şi clorul (0,11%). Alte minerale prezente în lapte sunt magneziul, sulful, cuprul, cobaltul, fierul, iodul şi zincul. Cantitatea de minerale din lapte este exprimată obişnuit de reziduurile formă de **cenuşă** rămase în urma arderii laptelui.

COLOSTRUL

Colostrul este secreţia glandei mamare imediat după parturiţie. Formarea colostrului este un proces de galactopoieză fără eliminarea laptelui, proces care are drept consecinţă concentrarea anumitor substanţe. Compoziţia colostrului este net diferită de cea a laptelui speciei respective. Diferenţele scad treptat în

Scanned with OKEN Scanner

magnitudine, într-o perioadă de 4–6 zile de la parturiție secreția de colostru fiind înlocuită total cu secreția de lapte (tabelul 11.14).

Tabelul 11.14

Compoziția colostrului și a laptelui primelor zile de la parturiție la vacă,
(în procente din compoziția laptelui matur; după Kolb, E., 1973)

Specificare	Zile de la parturiție		
	0	3	5
Substanță uscată	220	100	100
Lactoză	45	90	100
Lipide	150	90	100
Minerale	120	100	100
Cazeină	210	110	110
Albumină	500	120	105
Globuline	3500	300	200
Vitamina A	600	120	100
Caroteni	1200	250	125
Vitamina E	500	200	125
Tiamină	150	150	150
Riboflavină	320	130	110
Acid pantotenic	45	110	105

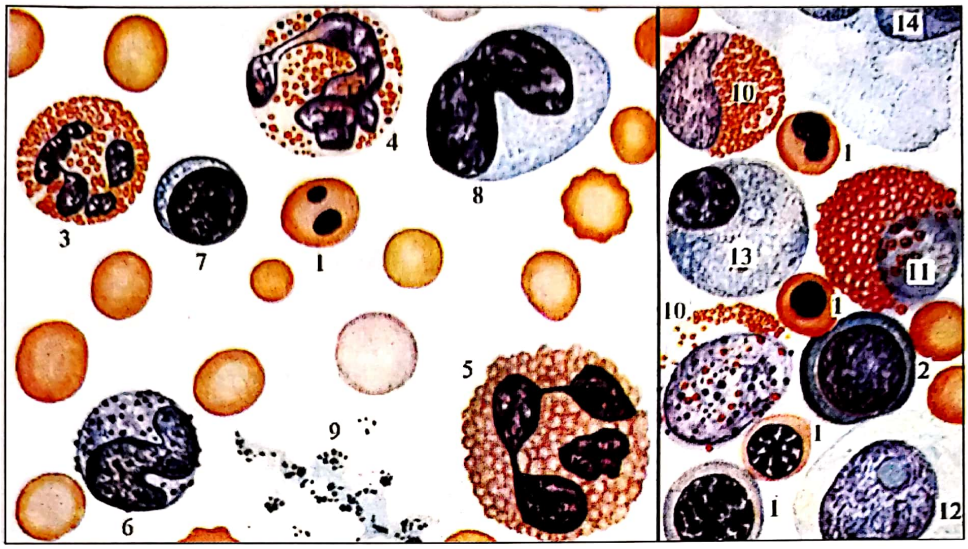
Colostrul este bogat în proteinele zerului, în special **imunoglobuline**. Ingestia colostrului asigură hrănirea nou-născutului și protecția pasivă a acestuia împotriva agenților infecțioși prin imunoglobulinele pe care le conține. Imunoglobulinele colostrale (IgA) sunt produse în glanda mamară de către plasmocite (provenite din limfocite B) ca rezultat al contactului mamei cu diferiți agenți infecțioși. Imunoglobulinele ajung în lapte prin migrația plasmocitelor din țesutul conjunctiv adiacent. Cum concentrația imunoglobulinelor din colostru este foarte mare, ingerarea colostrului de către nou-născut asigură imunizarea pasivă a acestuia. Spre deosebire de unele specii, printre care omul, iepurele și cobaiul, la care o cantitate însemnată de anticorpi materni sunt transferați fătului prin placentă, la majoritatea speciilor de fermă, ingestia colostrului este principala cale de procurare a anticorpilor. Nou-născuții prezintă de regulă o perioadă limitată de timp în care imunoglobulinele pot fi absorbite *per se* prin peretele intestinal: 1–2 zile la porc, cal, vacă și câine, sub 4 zile la oaie și capră. Dincolo de această perioadă, imunoglobulinele sunt denaturate prin acțiunea pH-ului gastric scăzut și a enzimelor proteolitice. Alți factori antimicrobieni din lapte cu importanță în protecția nou-născutului sunt: lizozomii, lactoferina și sistemul lactoperoxidazic.

Alte diferențe compoziționale semnificative ale colostrului față de laptele matur sunt concentrațiile ridicate în vitamina A, vitamina E și riboflavină. În general, colostrul conține mai multă proteină, cenușă și grăsime, dar este mai sărac în lactoză decât laptele matur.

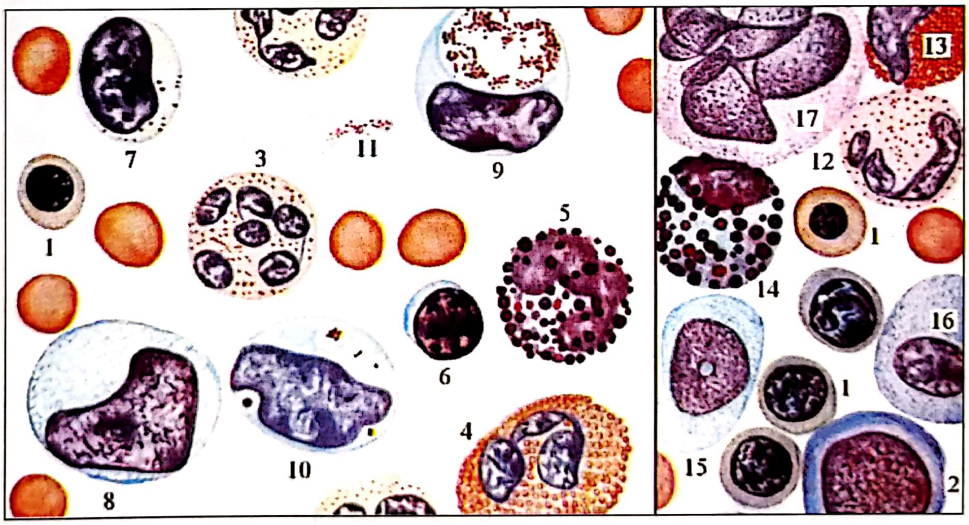
Scanned with OKEN Scanner

PLANŞE

Scanned with OKEN Scanner

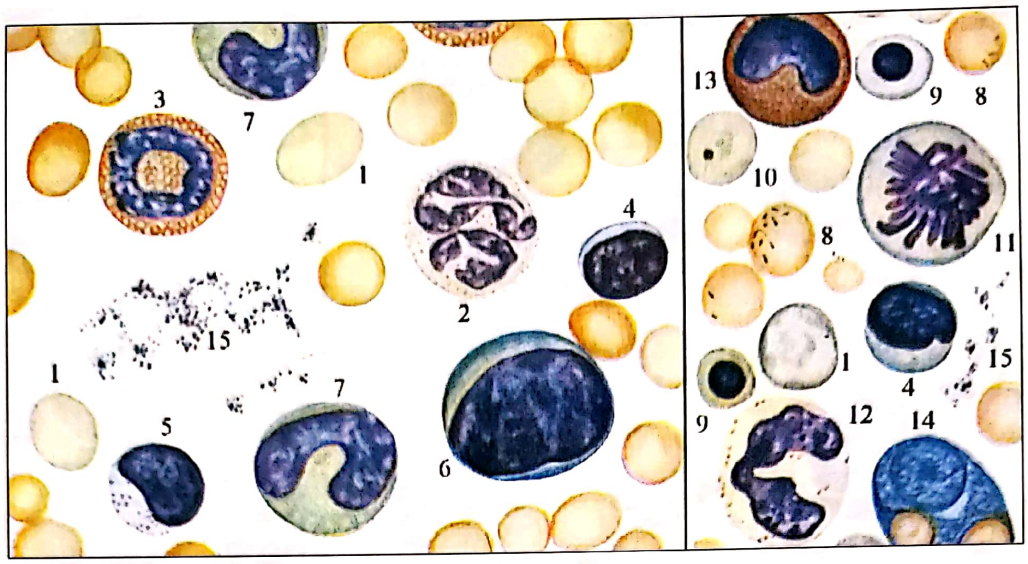


PLANŞA 1. Elementele figurate ale sângelui (*stânga*) şi ale măduvei osoase (*dreapta*) la *iepure* (1000 ×): 1. eritroblast; 2. proeritroblast; 3. neutrofil (pseudoeozinofil); 4. pseudoeozinofil juvenil; 5. eozinofil; 6. bazofil; 7. limfocit; 8. monocit; 9. plachete sanguine; 10. mielocit pseudoeozinofil; 11. mielocit eozinofil; 12. mieloblast; 13. plasmocite; 14. megacariocit (planşele 1÷14 sunt preluate după Schermer, S., *The Blood Morphology of Laboratory Animals*. Davis Company Ed., S.U.A., 1967).

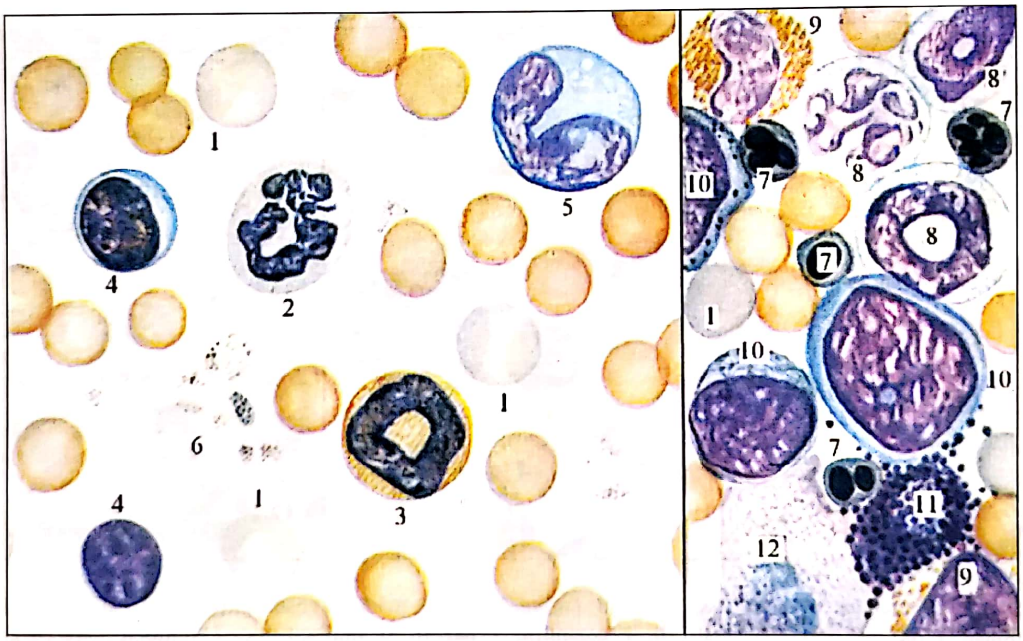


PLANŞA 2. Elementele figurate ale sângelui (*stânga*) şi ale măduvei osoase (*dreapta*) la *cobai*, 1000 ×. 1. Eritroblast; 2. proeritroblast; 3. neutrofil; 4. eozinofil; 5. bazofil; 6. limfocit mic; 7. limfocit mare cu granulaţii azurofile; 8. monocit; 9. celulă cu corpusculi Kurloff; 10. formarea corpusculilor Kurloff; 11. plachete sanguine; 12. neutrofil tânăr, 13. mielocit eozinofil; 14. mielocit bazofil; 15. mieloblast; 16. plasmocit; 17. megacariocit.

Scanned with OKEN Scanner

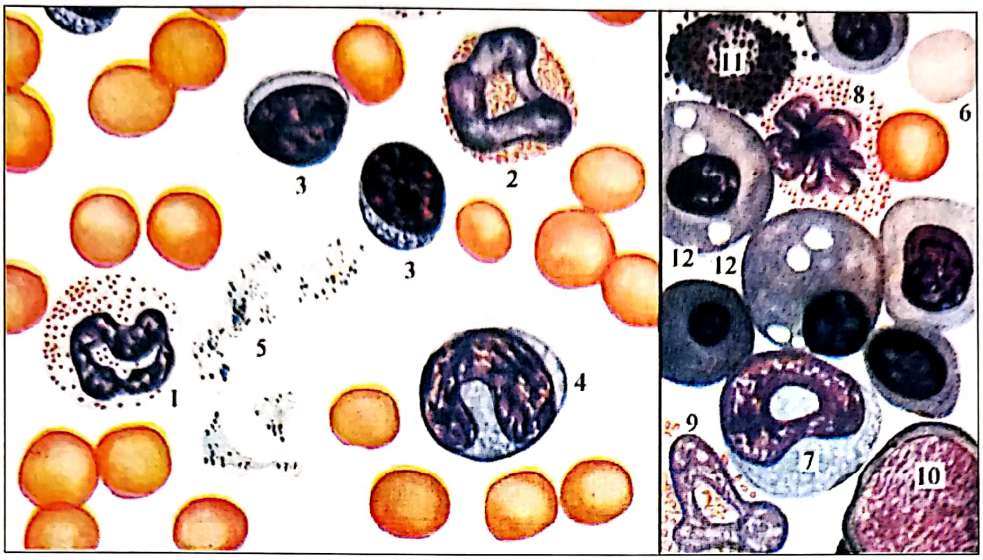


PLANŞA 3. Elementele figurate ale sângelui normal (*stânga*) şi după splenectomie (*dreapta*) la *şobolan*, 1000 ×. 1. Eritrocit policromatic; 2. neutrofil; 3. eozinofil; 4. limfocit mic; 5. limfocit mic cu granulaţii azurofile; 6. limfocit mare, posibil plasmoblast; 7. monocit; 8. eritrocit infectat cu *Bartonellae*; 9. eritroblast; 10. eritrocit cu corpuscul Jolly; 11. macroblast în mitoză; 12. neutrofil tânăr; 13. mielocit eozinofil; 14. macrofag cu eritrocit inclus; 15. plachete sanguine.

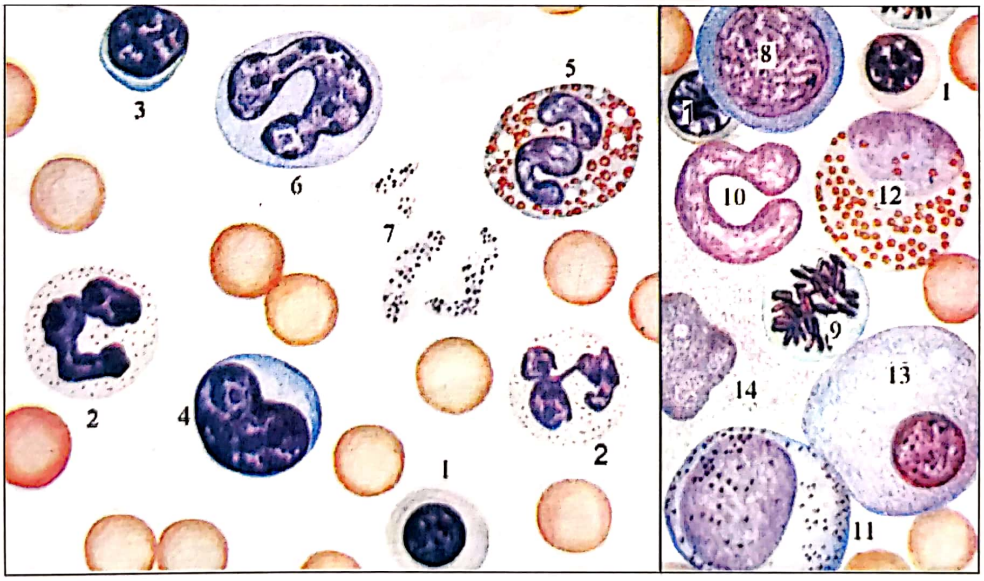


PLANŞA 4. Elementele figurate ale sângelui (*stânga*) şi ale măduvei osoase (*dreapta*) la *şoarece*, 1000 ×. 1. Eritrocit policromatic; 2. neutrofil; 3. eozinofil; 4. limfocit; 5. monocit; 6. plachete sanguine; 7. eritroblast; 8. neutrofil juvenil; 9. mielocit eozinofil; 10. promielocit eozinofil, 11. bazofil tisular; 12. megacariocit.

Scanned with OKEN Scanner

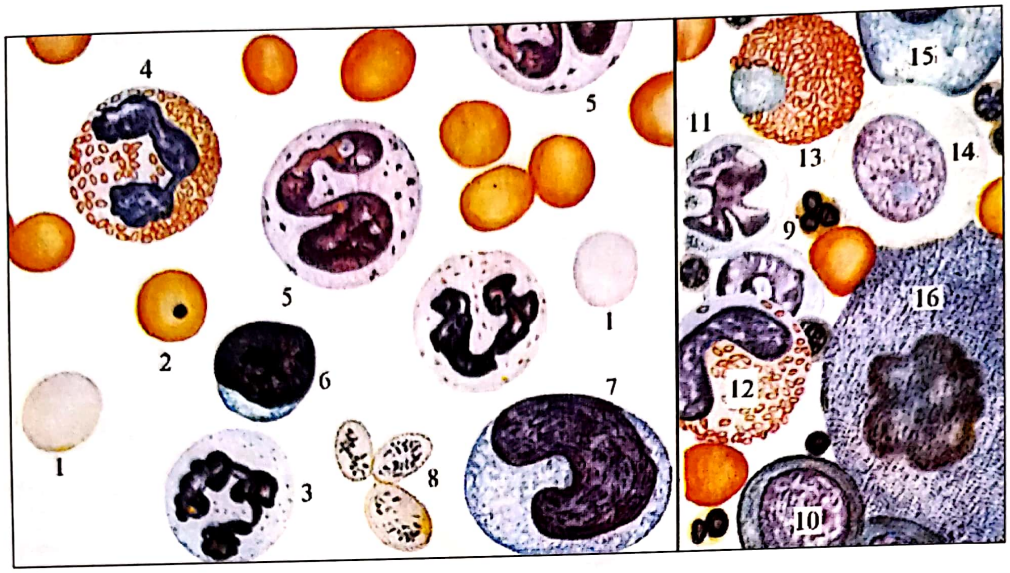


PLANŞA 5. Elementele figurate ale sângelui (*stânga*) şi ale măduvei osoase (*dreapta*) la *hamster auriu*, 1000 ×. 1. Neutrofil (pseudoeozinofil); 2. eozinofil; 3. limfocit; 4. monocit; 5. plachete sanguine; 6. eritrocit policromatic; 7. neutrofil tânăr; 8. neutrofil aproape matur; 9. eozinofil tânăr; 10. proeritroblast; 11. bazofil; 12. plasmocit.

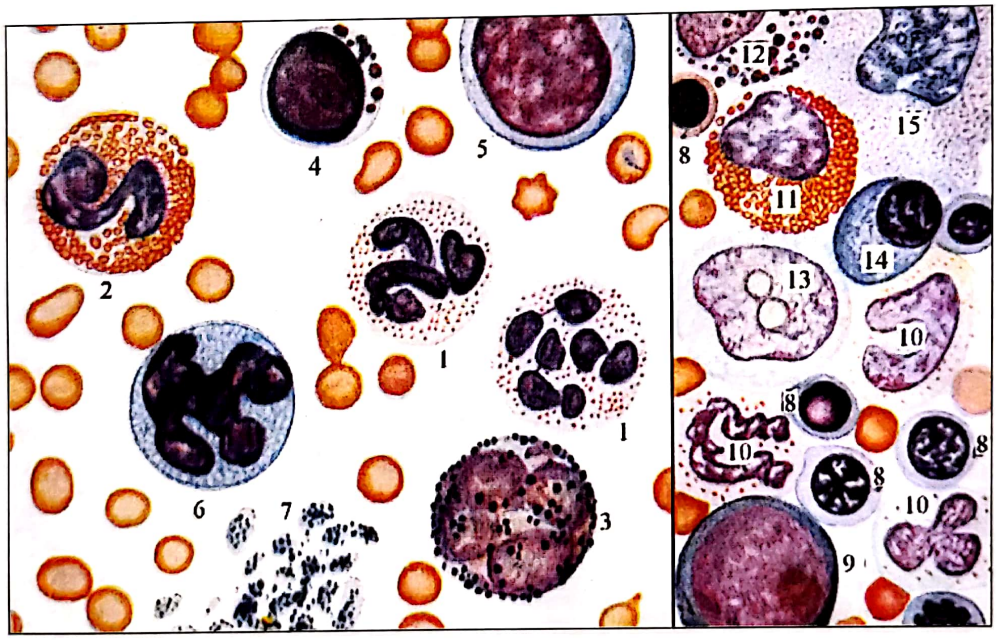


PLANŞA 6. Elementele figurate ale sângelui (*stânga*) şi ale măduvei osoase (*dreapta*) la *câine*, 1000 ×. 1. Eritroblast; 2. neutrofil; 3. limfocit mic; 4. limfocit mare; 5. eozinofil; 6. monocit; 7. plachete sanguine; 8. proeritroblast; 9. eritroblast în mitoză; 10. neutrofil tânăr; 11. promielocit; 12. mielocit eozinofil; 13. plasmocit; 14. megacariocit.

Scanned with OKEN Scanner

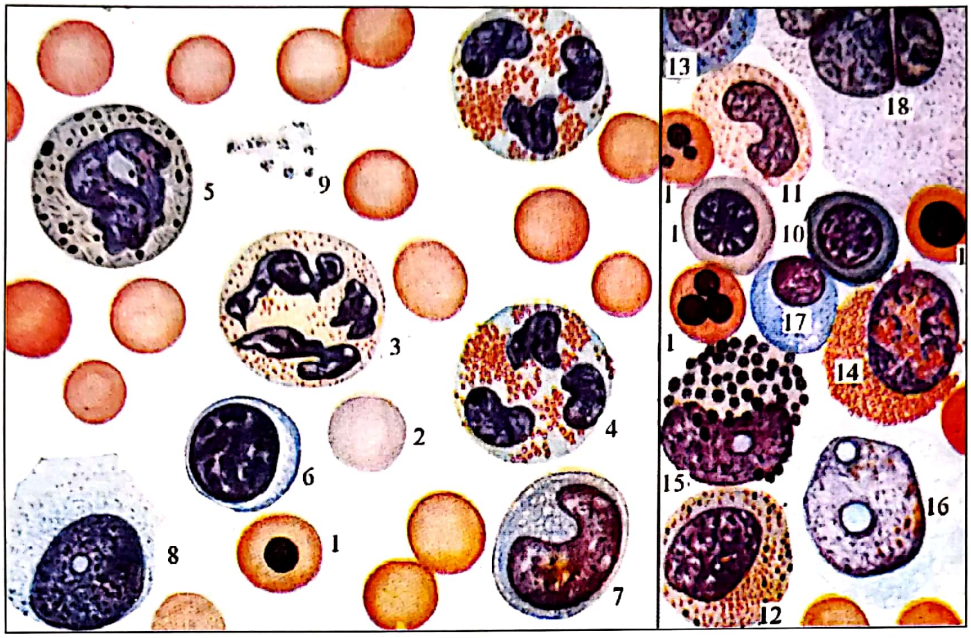


PLANŞA 7. Elementele figurate ale sângelui (*stânga*) şi ale măduvei osoase (*dreapta*) la *pisică*, 1000 ×. 1. Eritrocit policromatic; 2. eritrocit cu corpuscul Jolly; 3. neutrofil; 4. eozinofil; 5. bazofil; 6. limfocit; 7. monocit; 8. plachete sanguine; 9. eritroblast; 10. proeritroblast; 11. neutrofil tânăr; 12. eozinofil juvenil; 13. mielocit eozinofil; 14. mieloblast; 15. plasmocit; 16. megacariocit.

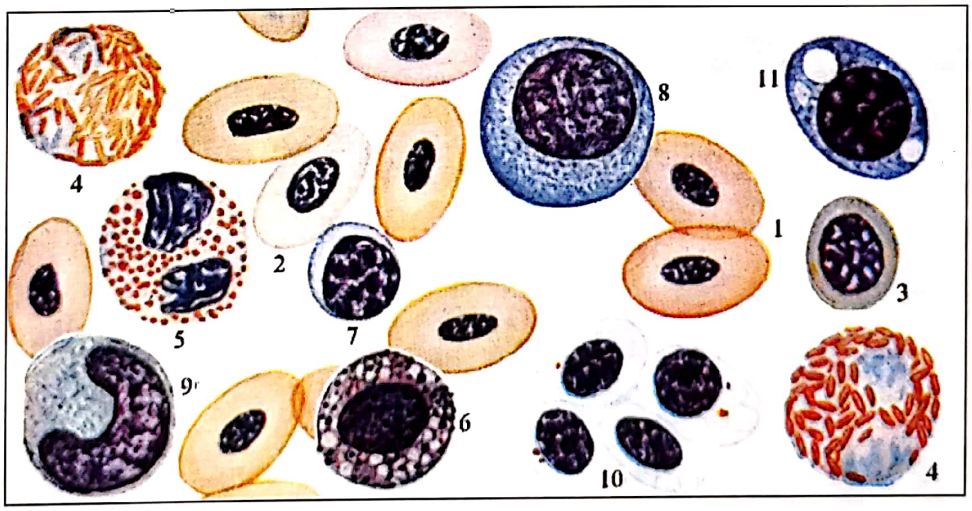


PLANŞA 8. Elementele figurate ale sângelui (*stânga*) şi ale măduvei osoase (*dreapta*) la *oaie*, 1000 ×. 1. Neutrofil; 2. eozinofil; 3. bazofil; 4. limfocit cu granulaţii azurofile, 5. limfocit mare; 6. monocit; 7. plachete sanguine; 8. eritroblast; 9. proeritroblast; 10. neutrofil juvenil; 111. mielocit eozinofil; 12. mielocit bazofil; 13. mieloblast; 14. plasmocit; 15. megacariocit.

Scanned with OKEN Scanner

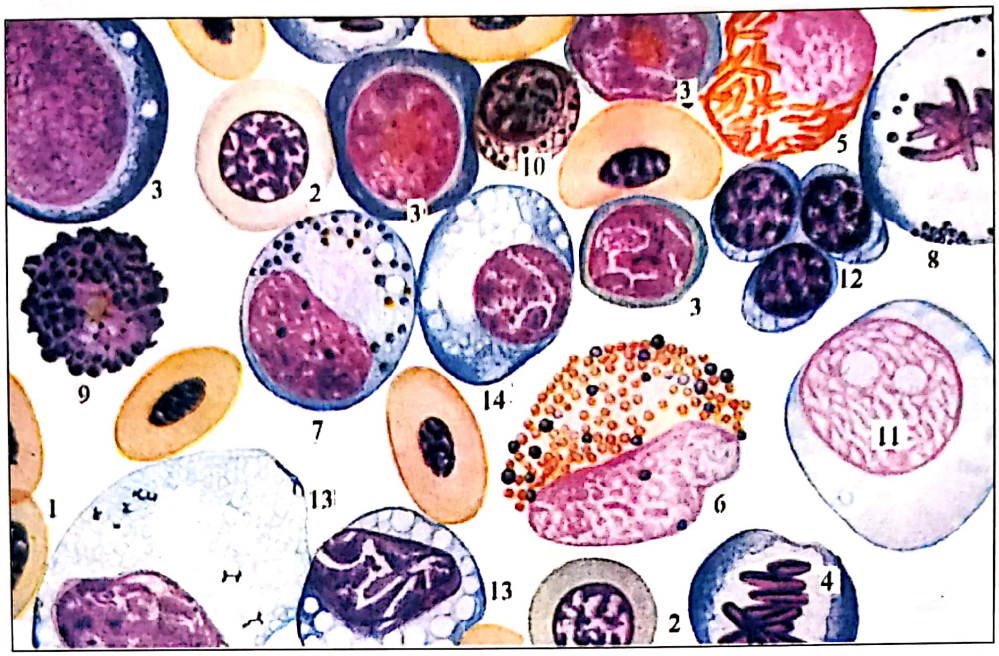


PLANȘA 9. Elementele figurate ale sângelui (*stânga*) și ale măduvei osoase (*dreapta*) la *maimuță*, 1000 ×. 1. Eritroblast; 2. eritrocit policromatic; 3. neutrofil; 4. eozinofil; 5. bazofil; 6. limfocit; 7. monocit; 9. plachete sanguine; 10. proeritroblast; 11. neutrofil juvenil; 12. mielocit neutrofil; 13. promielocit; 14. mielocit eozinofil; 15. mielocit bazofil; 16. mieloblast; 17. plasmocit; 18. megacariocit.

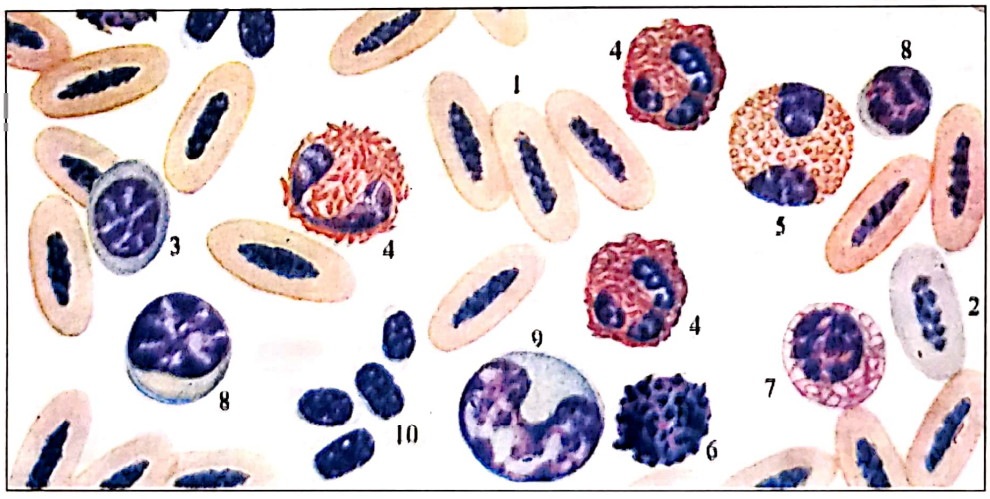


PLANȘA 10. Elementele figurate ale sângelui la *găină*, 1.000 ×. 1. Eritrocite; 2. eritrocit policromatic; 3. eritroblast; 4. pseudoeozinofil; 5. eozinofil; 6. bazofil; 7. limfocit mic; 8. limfocit mare; 9. monocit; 10. trombocite; 11. trombocit gigant (în eritroblastoză).

Scanned with OKEN Scanner

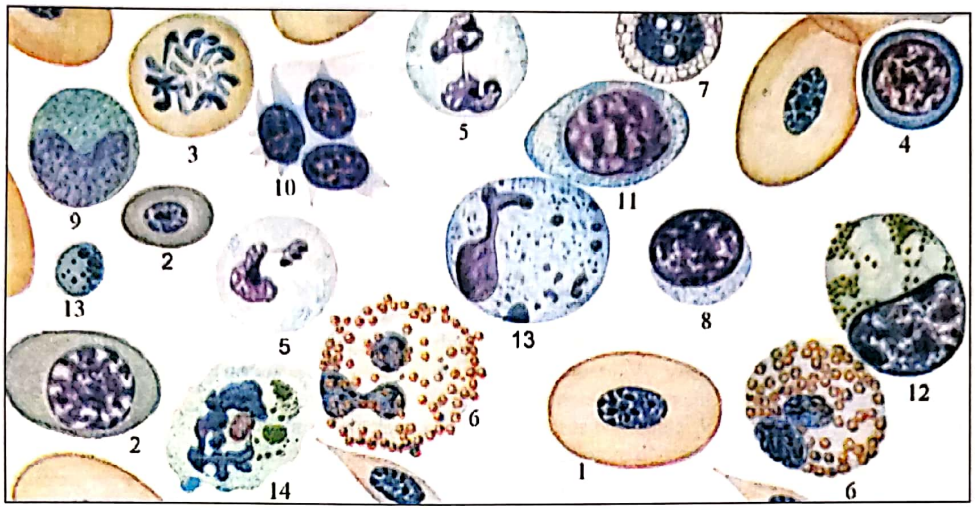


PLANŞA 11. Elementele figurate ale măduvei osoase la *găină*, 1.000 ×. 1. Eritrocit policromatic; 2. eritroblast; 3. proeritroblast; 4. proeritroblast în mitoză; 5. mielocit pseudoeozinofil; 6. mielocit eozinofil; 7. promielocit; 8. promielocit în mitoză; 9. bazofil cu granulaţii; 10. bazofil cu o parte din granulaţii dizolvate; 11. mieloblast; 12. tromboblaşti; 13. reticulocite sau monocite; 14 plasmocite.

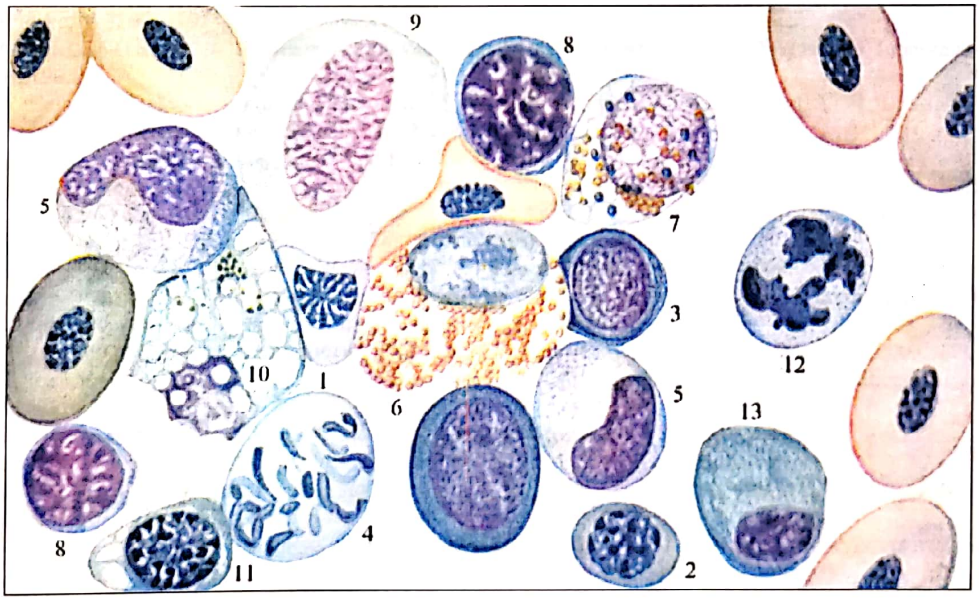


PLANŞA 12. Elemente figurate ale sângelui la *porumbel,* 1000 ×. 1. Eritrocit; 2. eritrocit policromatic; 3. eritroblast; 4. pseudoeozinofil; 5. eozinofil; 6. bazofil cu granulaţii; 7. bazofil fără granulaţii; 8. limfocit; 9. monocit; 10. trombocite.

Scanned with OKEN Scanner



PLANŞA 13. Elementele figurate ale sângelui la *broască*, 500 ×. 1. Eritrocit; 2. eritrocit policromatic; 3. eritrocit în mitoză; 4. eritroblast; 5. neutrofil; 6. eozinofil; 7. bazofil fără granulații; 8. limfocit; 9. monocit; 10. trombocite; 11. trombocit gigant; 12. celulă pigmentară; 13. formă degenerativă de leucocit; 14. formă degenerativă de leucocit cu incluziuni.



PLANŞA 14. Elementele figurate ale măduvei osoase la *broască*, mărite de circa 500 ×. 1. Eritrocit policromatic; 2. eritroblast; 3. proeritroblast; 4. proeritroblast în mitoză; 5. mielocit neutrofil; 6. mielocit eozinofil; 7. promielocit eozinofil; 8. limfocit; 9. mieloblast; 10. celulă reticulară cu pigment; 11. tromboblast; 12. tromboblast în mitoză; 13. plasmocit.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

ARDELEAN, G., ROŞIORU Corina, *Integrarea şi coordonarea organismului animal. Curs de fiziologie*. Editura Universităţii Baia Mare, 1966.

BACIU, I., *Fiziologie*. Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1977.

BARONE, R., *Anatomie comparée des mammifères domestiques*, Lyon, 1976.

BÎRŢOIU, A., SEICIU Fl., *Tratat de patologia reproducţiei*. Editura MedicaAll, Bucureşti, 2006.

BÎRŢOIU, A., SEICIU Fl., *Tratat de reproducţie la animale*. Editura All, Bucureşti, 2004.

BOAKES, R. A., *From Darwin to behaviourism*. Cambridge: Cambridge University Press, 1984.

BOGDAN, A. T., BISTRICEANU M., MĂJINĂ C., *Reproducţia animalelor de fermă*, Editura „Scrisul Românesc", Craiova, 1981.

BOGDAN, A.T., TÂRNOVEANU I., BOGDAN Dorina, *Fertilitatea, natalitatea şi prolificitatea în zootehnie*. Ed. Dacia, Cluj-Napoca, vol I, 1984.

BOGDAN, T.A., TÂRNOVEANU I., BOGDAN Dorina, *Fertilitatea, natalitatea şi prolificitatea în zootehnie*. Editura, Cluj-Napoca, vol II, 1985.

BOITOR, I., Fiziologia şi fiziopatologia reproducţiei la animalele de fermă. Editura Ceres, Bucureşti, 1985.

BOYD, J.W., *The interpretation of serum biochemistry-Test in domestic animals*. Vet. Clin. Path 143(2):7-14, 1984.

BRUGERE, H., *Physiologie de l'appareil cardiovasculaire*. Ecole Nationale Vétèrinaire d'Alfort, France, 1999.

BRUGERE, H., *Régulations métaboliques (Cours et travaux dirigés)*. Ecole Nationale Veterinaire d'Alfort, France, 2001.

BRUGERE, H., *Physiologie de l'appareil urinaire*. Ecole Nationale Vétèrinaire d'Alfort, France, 2001.

BRUGERE, H., *Système nerveux*, Ecole Nationale Vétèrinaire d'Alfort, France, 2002.

BUNACIU, Maria, ŞTEFĂNESCU M., BUNACIU P., VOICU Anca, DOJANĂ N., *Congelarea materialului seminal de cocoş*. Revista de creşterea animalelor, nr. 11, p. 13, 1981.

BUNACIU, P., BUNACIU Maria, DOJANĂ N., *Reproducţia păsărilor*. Editura Printech, Bucureşti, 2009.

BUNACIU, P., ŞTEFĂNESCU M., BUNACIU Maria, DOJANĂ N., MITREA I., *Intensitatea optimă de utilizare a gâscanilor la însămânţarea artificială*. Revista de creşterea animalelor, nr. 10, p. 28, 1981.

BUNACIU, P., DOJANĂ N., BUNACIU Maria, DINICHIOTU Anca, *Factori nespecifici cu efecte negative asupra fecundităţii la găină*. Revista de creşterea animalelor, nr.6, p. 30, 1982.

BULLOCK, T.H., BENNETT M.V.L., JOHNSTON D., JOSEPHSON R., MARDER E., FIELDS R.D., *The Neuron Doctrine, Redux*, Science, V.310, p. 791-793, 2005.

CHAUVEAU, A., ARLONG S., *Traité d'Anatomie Comparée des Animaux Domestiques*. Cinquème Edition, Libraire J. - B. Maillière et Fils, Paris, 1905.

CHENZBRAUN, Eugenia, *Comportamentul animalelor*. E.D.P. Bucureşti, 1978.

CIUDIN, Elena, MARINESCU D., *Animale de laborator*. Ed. All, Bucureşti, 1996.

CIUDIN, Elena, *Biologia animalelor de laborator*, Editura Alfa, Iaşi, 2004.

CODREANU, Iuliana, *Elemente de fiziologie a comportamentului matern la animale*. Editura Monitor, Bucureşti, 2001.

CODRESCU, R., *„N. Paulescu - Repere Bio-Bibliografice"* – Editura Anastasia, Bucureşti, 1999.

COMAN, T., CORNILĂ N., *Embriologie veterinară*. Editura fundaţiei „România de Mâine", 1999.

CORNILĂ, N., *Morfologia microscopică a animalelor domestice*. Editura Bic All, Bucureşti, 2001.

CORNILĂ, N., MANOLESCU N., *Structura şi ultrastructura organelor la animalele domestice*. Editura Ceres, Bucureşti, 1996.

COTRUŢ, M., *Fiziologia animalelor domestice*. Curs lito, Iaşi, 1992.

COŢOFAN, V., PREDOI G., *Anatomia comparată a animalelor domestice* , Editura MedicALL, Bucureşti, 2003.

CRAIG, J., *Domestic Animal behavior: Causes and Implications for Animal Care and Management*. Prentice-Hall, Inc. Englewood Cliffes, New Jersey, 1981.

CRIVINEANU, Maria, *Farmacologie veterinară*. Editura Printech, Bucureşti, 2008.

CULEA, C., *Zootehnie generală şi ameliorare*. Editura Fundaţiei „România de Mâine", Bucureşti, 1998.

CUNNINGHAM, J.G., *Textbook of Veterinary Physiology*. Editura W. B. Saunders, S.U.A., 1993.

CURCĂ, D., *Fiziopatologie*. Ed. Fundaţiei „România de Mâine", Bucureşti, 1999.

CURCĂ, D., CAMBIR S., MIHAI D., *Changes in blood ascorbic acid in lambs experimentally infected with* Salmonella *and* E. coli. Lucrări ştiinţifice, Institutul Agronomic „N. Bălcescu", Seria C 20/21, 55–60, (1977/1978).

DIXON, M., *The enzymes*, Longmans Ed., London, 1976.

DOJANĂ, N., *Fiziologia animalelor domestice*. Editura Printech, Bucureşti, 2000.

DOJANĂ, N., *Fiziologia vitaminelor*. Editura Printech, Bucureşti, 2001.

DOJANĂ, N., *Compendiu de fiziologie animală şi etologie*. Editra Printech, 2004.

DOJANĂ, N., Iuliana CODREANU, *Animal physiology, The muscles* (Multimedia interactive program of striated and smooth muscle contraction study), Printech, Bucureşti, 2004.

DOJANĂ, N., ELEFTERESCU H., *Biologia animalelor de laborator*, Editura Casa Cărţii de Ştiinţă, Cluj-Napoca, 1999.

DOJANĂ, N., DANEŞ Doina, *Biologia şi patologia animalelor de laborator, II*. Editura Rotech Pro, Bucureşti, 1998.

DOJANĂ, N., MILITARU Manuella, MILITARU D., *Biologia şi patologia animalelor de laborator, vol I*. Editura Coral Sanivet, Bucureşti, 1997.

Scanned with OKEN Scanner

DOJANĂ, N., OGNEAN L., COTOR G., CODREANU Iuliana, *Lucrări practice de fiziologie Animală*. Editura Printech, Bucureşti, 2004.
DRUGOCIU, Gh., SEICIU Fl., BOITOR I., BILCEA P., *Patologia reproducţiei şi clinică obstetricală*. Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1977.
DUMITRESCU, I., *Reproducţia la cabaline*. Editura Ceres, Bucureşti, 1986.
DUMITRESCU, I., BOGDAN AL., NAFORNIŢĂ M., TURLUC O., *Reproducţie animală*. Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1982.
FIRKIN, B. G. şi WHITWORTH J.A., *Dictionary of Medical Eponyms*. Parthenon Publishing. ISBN 1-85070-333-7, 1987.
GÂJÂILĂ, G., *Imunologie analitică. Aspecte fundamentale şi metodologice*. Editura Printech, Bucureşti, 2002.
GÂJÂILĂ, G., *Sistemul imunitar la suine*. Editura Cartea Universitară, Bucureşti, 2003.
GEORGESCU, G., PETRACHE E.., PARAIPAN V., BLAGA S., *Tehnologia creşterii cabalinelor*. Editura Ceres, Bucureşti, p. 64–97, 1990.
GINSBURG, J.M., BÖRKE J.L., *Renal physiology* în *Essentials of human physiology*, 1996.
GINSBURG, J.M., COSTOFF A., *Gastrointestinal physiology* în *Essentials of human Physiology*, 1996.
GHEŢIE, V., *Anatomia animalelor domestice*. Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1970.
GHEŢIE, V., PAŞTEA E., RIGA I., *Atlas de anatomie comparată*. Editura Agrosilvică, Bucureşti, 1957.
GODTH, R.E., *Muscle physiology* în *Essentials of human physiology*, 1996.
GRANCIU, I., DUICĂ S., CUREU I., *Grupele sanguine la animalele domestice*. Editura Ceres, Bucureşti, 1973.
GRAY, H., *Gray's Anatomy*, John W. Parker & son Ed., Finland, 1997.
GROZA, P., *Fiziologie*, Editura Medicală, Bucureşti, 1991.
GUÉMENÉ, D., KANSAKU N., ZADWORNY D., L'expression du comportement d'incubation chez la dinde et sa maîtrise en élevage. I.N.R.A. *Prod. Anim.*, 14, p. 147–160, 2001.
GUYTON, C., *Fiziologie. Fiziologie umană şi mecanismele bolilor*. 5th Edition. Ediţia în limba română sub redacţia R. Cârmaciu. Editura Medicală Amaltea, WB Saunders, 1997.
HAFEZ, E.S.E., *Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals*, Lea & Febiger Ed., Philadelphia, 1970.
HAFEZ, E.S.E., *Reproduction in farm animals*. 6th Edition, Lea & Febiger Ed., 1993.
HARTL, D.L., FREIFELDER D., SNYDER L.A., *Basic genetics*, Jones & Bartlett Publishers, Boston, 1988.
HĂULICĂ, I., *Fiziologie*. Editura Medicală, Bucureşti, 1996.
HEFCO, V., *Fiziologia animalelor şi a omului*, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1997.
HOFMAN, W.F., MEYER D.C., *Respiratory physiology* în *Essentials of human physiology*, 1999.
HOUPT, K., *Domestic Animal Behavior for Veterinarians and Animal Scientists*. Iowa State Press, Ames, Iowa, 1991.
JONHSON, N., EVERITT W.T., *Essentials of Reproduction*, Black-well Scientific Publications, Oxford, 1996.
KANDEL E.R., SCHWARTZ J.H., JESSELL T.M., *Principles of Neural Science*, 4th ed., McGraw-Hill, New York, 2000.
KOLB, E., *Physiologie des animaux domestiques*, Vigot Frères Ed., Paris, 1973.
KOLB, E., *Die Bedeutung der Vitamine für die Fortpflanzung*, Hoffmann – La Roche AG, Germany, 1997.
KOLB, E., *Verwertung und Anwendung von Vitaminen bei Haustieren*, Hoffmann – La Roche AG, Germany, 1998.
KOLB, E., *Der Gehalt an Vitaminen im Blut, im Blutplasma, in Geweben und in der Milch von Haustieren–Bedeutung für Gesundheit und Diagnostik*, Hoffmann – La Roche AG, 1999.
KOUSHANPOUR, E., KRIZ W., *Renal Physiology. Principles, Structure and Function*. New York, Springer-Verlag, 1986.
LEAU, Tr., *Corticoterapia în medicina veterinară*. Editura „România de mâine", Bucureşti, 2003.
LUTTERSCHMIDT, D., LUTTERSCHMIDT Deborach. *Human physiology laboratory works*. McGraw-Hill, USA, 2008.
MADER, S.S., *Biology*, 4th ed, Ed. Wm.C. Brown Publishers, Dubuque, IA, USA, 1993.
MALLARMÉ, J., *Hématologie au laboratoire. Données et techniques*. Editions Mont Chretien, Paris, 1964.
MANTA, D., *Curs de fiziologia animalelor domestice*. Ediţia II, Atelierele de material didactic, Institutul Agronomic Cluj, 1980.
MARCU, Elena, PAVEL Geta, *Fiziologie*. Ed. Vasiliana '98, Iaşi, 1999.
NOSEK, T., STONEY S.D., *Membrane transport & Bioelectric activity* în *Essentials of human physiology*. Medical College of Georgia. Georgia Health Sciences University, 1996.
OGLE, T.F., COSTOFF A., *Endocrinology* în *Essentials of human physiology*, 1996.
OGNEAN, L., DOJANĂ N., Corina ROŞIORU, *Fiziologia animalelor*. Editura Presa Universitară Clujeană, Cluj-Napoca, 2000.
PANĂ, C.O., *Biotehnologii în nutriţia şi alimentaţia animalelor*. Editura Coral Sanivet, 2000.
PAPUC, Camelia, *Biochimie. Compendiu ilustrat*. Editura Printech, Bucureşti, 2005.
PARHON, C.C., *Fiziologia animalelor domestice*. Editura Didactică şi Pedagogică, 1967.
PAŞTEA, E., COŢOFAN V., CHIŢESCU ŞT., MICLEA M., CORNILĂ N., NICOLESCU V., RADU C., POPOVICI I., PALICICA R., *Anatomia comparată a animalelor domestice*, vol I şi II, Editura Didactică şi Pedagogică Bucureşti, 1985.
PAŞTEA, E., COŢOFAN V., CHIŢSCU ŞT., MICLEA M., CORNILĂ N., NICOLESCU V., *Anatomia comparată a animalelor domestice.* , vol. I şi II, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1985.
PAULESCU, C.N., *Traité de physiologie médicale*, Editura Cartea românească, Bucureşti, 1921.
PAULESCU, C.N. (1999–reeditare), *Noţiunile de „Suflet" şi „Dumnezeu" în fiziologie*. Ed. Anastasia, Bucureşti.
PAULESCU, C.N. (1999 – reeditare), *Noţiunile de Suflet şi Dumnezeu în fiziologie*, reeditare, Editura Anastasia, Bucureşti.
PAVEL, Geta, *Curs de fiziologie. Comunicare, control şi integrare în fiziologie*. Editura Thenopress, Iaşi, 2003.
PAVEL, Geta, Ana CHELARU, *Fiziologe animală*, Casa de editură Venus, Iaşi, 2001.
PAVLOV, I. P., *Conditioned reflexes*. London: Routledge and Kegan Paul, 1927.
PENFIELD, W., *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*, Boston: Little Brown & Co., 1954.
PETCU, Georgeta, STĂNCIOIU, N., *Lucrări practice de fiziologie animală*, Atelierele de material didactic, IANB Bucureşti, 1973.
PETERS, A., PALAY S.L., WEBSTER H.D., *The Fine Structure of the Nervous System*, 3rd ed., Oxford, New York, 1991.

Scanned with OKEN Scanner

PINTEA, V.L., MANTA D., COTRUŢ M., SĂLĂGEANU G., *Fiziologie*. Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1982.
POP, Aneta, ŞERBAN M., *Elemente de biochimie veterinară*, Editura Printech, Bucureşti, 1999.
POPA, V.V., VLĂGIOIU C., *Metodologia examinării medicale la animale*. Editura Ceres, 1997.
POPOVICI, D., *Fiziologia producţiei de lapte*, 1967.
PREDOI, G., BELU C., *Anatomia animalelor domestice (Anatomie clinică)*, Editura All, 2001.
RAMÓN Y CAJAL, S., *Histology*, 10th ed., Wood, Baltimore. 1933.
REECE, W.O., *Physiology of domestic animals*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1991.
REECE, W.O., *Physiology of domestic animals*. 2nd Edition, Williams & Wilkins Ed., 1996.
ROBERTS, A., BUSH B.M.H., *Neurones Without Impulses*. Cambridge University Press, Cambridge, 1981.
ROTARU, O., OGNEAN L., *Morfologia şi fiziologia populaţiei celulare din lapte*. Editura Casa cărţii de ştiinţă, Cluj-Napoca.
ROUVIÈRE, H., *Précis d'anatomie et de dissection*. Collection de précis médicaux, Masson & C^nie^ Editeurs, 1939.
RUCKEBUSH, Y., PHANEUF L.P., DUNLOP R., *Physiology of small and large animals*. Decker Ed., Philadelphia, 1991.
RUDAS, P., *Veterinary physiology*. Department of veterinary physiology, University of Veterinary Science, Budapest, Hungary, 2001.
SÁNCHEZ-VIZCAÍNO RODRÍGUEZ, J.M., *Course of introduction in swine Immunology*. ISBN: 84-699-5917-4, 2001.
SAUNDERS, *Physiology*, 2nd Ed., 2002, ISBN 0-7216-9549-3.
SCHERMER, S., *The Blood Morphology of Laboratory Animals*. 3-rd Edition, FA Davis Company Ed., SUA, 1967.
SCHMIDT-NIELSEN, K., *Animal Physiology: Adaptation and environment*, third edition, Cambridge University Press, 1983.
SEICIU, Fl., DRUGOCIU Gh., BOITOR I., *Reproducţia normală şi patologică la animalele domestice*, vol II, Editura Ceres, Bucureşti, 1989.
SEICIU Fl., BÂRŢOIU A., *Reproducţia şi patologia reproducţiei*, Secţiunea VII în *Tratat de medicină Veterinară*, Vol III, coordonator: N. Constantin, Editura Tehnică, Bucureşti, 2003.
SIITER, R., *Introduction to Animal Behavior*. ISBN10: 0534344054, Brooks/Cole Publishing Co, 1998.
SLATER, P. J. B., *Essentials of Animal Behaviour*. ISBN13: 9780534344054. Brooks/Cole Publishing Co., 2008.
SPENCE, A., MASON E.B., *Human Anatomy and Physiology*. 2nd Ed. Menlo Park, CA, Benjamin/Cummings, 1983.
STATOV, C., *Bazele fiziologiei animalelor, I*, Editura Triade, Cluj-Napoca, 1998.
STATOV, C., PUSTA Dana, OGNEAN L., TODORAN Cristina, *Îndrumător pentru lucrări practice de fiziologie animală*. Editura ICPIAF, Cluj-Napoca, 2001.
STĂNCIOIU, N., *Fiziologia animalelor*. Editura Coral Sanivet, Bucureşti, 1999.
STĂNESCU, V., *Igiena şi controlul alimentelor*. Editura Fundaţiei „România de mâine",1998.
STĂTESCU, C., *Farmacologie pentru medici veterinari*. Editura Ceres, Bucureşti, 1986.
STOICA, Angela, ŞONEA A., TĂPĂLOAGĂ P., DRĂGUŢ P., *Metode de intensivizare a reproducţiei la mamifere şi păsări*. Editura Granada, Bucureşti, 2003.
STRUNGARU, Gr., POP M., HEFCO V., *Fiziologie animală*; Editura Didactică şi Pedagogică, 1983.
SWENSON, M., REECE W.O., *Dukes' Physiology of domestic animals*. 11th Ed., Cornell University Press, Ithaca, 1993.
STONEY, S.D., JACKSON W.J., *Brain function*, in *Essentials of human physiology*, 1996.
ŞONEA, Al., *Fiziologia reproducţiei*, capitol în *Fiziologia animalelor domestice*, Vol I şi II, autori: N. Constantin, M. Cotruţ, A. Şonea. Editura Coral Sanivet, Bucureşti, 1998.
ŞONEA, A.. şi colab. (2001), *Tehnologia însămânţărilor artificiale la animale*, Editura Universitas Company, Bucureşti.
ŞONEA, A.., ZAMFIRESCU Stela, *Cercetări privind creşterea calităţii embrionilor de oaie obţinuţi* „in vivo" *şi* „in vitro". Poster la a 4-a Conferinţă Naţională a C.N.C.S.I.S. – Piteşti, 2002.
TĂMAŞ, V., ŞERBAN M., COTRUŢ Maria, *Biochimie medicală veterinară*. E.D.P., Bucureşti, 1981.
TEKUTOV, P.F., *Practicum de fiziologie a omului şi animalelor*, Moscova, 1957.
TEODORESCU-EXARCU, I, *Fiziologia şi fiziopatologia sistemului nervos*. Editura Medicală, 1978.
TODES, D. P., *Pavlov's Physiological Factory*, Isis. Vol. 88. The History of Science Society, p. 205–246, 1997.
ULMEANU, Fl.C., *Curs de fiziologie generală*. Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1963.
VAN, I., *Curs de avicultură*. Editura A.M.D. a U.S.A.M.V. Bucureşti, 2002.
VERNON, L.A., *Biology, a human endevoir*, Bookmark publishers, Chula Vista, California, 1992.
VLĂGIOIU, C., *Semiologie medical-veterinară*, Editura Fundaţiei „România de mâine", 1998.
VOICESCU, S., MOLDOVAN H., SEICIU Fl., BÂRŢOIU A., DIACONESCU Al., CĂPĂŢÂNĂ Fl., *Reproducţia normală şi însămânţările artificiale la mamifere domestice*. Editura Fundaţiei România de mâine", 1996.
VUILLAUME, R., *Biochimie des vitamines*, Imprimerie Jouve, France, 1977.
ZAMFIRESCU, Stela, ŞONEA Al., *Biotehnologii de reproducere la rumegătoarele mici*. Editura Expon, Constanţa, p. 75–88, 2002.
ZILOV, G.N., MAGNIŢKI, A.N., MAKARÂCEV, A., SEMENOVA, G.T., ŞAROVATOVA, O.F., ŞCEPKIN, N.G., *Lucrări practice de fiziologie*, traducere în limba română de dr. B. Şirăianu, Editura de stat pentru literatură ştiinţifică, Bucureşti, 1954.
WATKINS MULLEN, P., HORN CHANG D., KRON H. J., *Biology for living*. Silver Burdett Co., 1982.
WIEDMEIER, V.T., *Cardiac and circulatory physiology*, în *Essentials of human physiology*, 1996.
WINTERS, T.A. www.siu.edu. (Southern Illinois University).

Scanned with OKEN Scanner